



# Etude théorique de réactions de Heck intramoléculaires

Raymond Grüber

## ► To cite this version:

Raymond Grüber. Etude théorique de réactions de Heck intramoléculaires. Autre. Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2014. Français. NNT : 2014ENSL0906 . tel-01061148

**HAL Id: tel-01061148**

**<https://theses.hal.science/tel-01061148>**

Submitted on 5 Sep 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ENS DE LYON

École Normale Supérieure de Lyon

# THÈSE

pour obtenir le titre de

**Docteur de l'Université de Lyon**

délivré par l'ENS de Lyon

**École doctorale de chimie de Lyon- ED206**

**Spécialité : CHIMIE**

---

## Étude théorique de réactions de Heck intramoléculaires

---

Présentée et soutenue le 20 juin 2014 par

**Raymond GRÜBER**

Thèse dirigée par Paul FLEURAT-LESSARD

préparée au laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon

*Devant le jury composé de :*

<i>Rapporteurs :</i>	Anne MILET	- Professeure des universités
	Olivier PARISEL	- Directeur de recherche
<i>Directeur :</i>	Paul FLEURAT-LESSARD	- Maître de conférences
<i>Président :</i>	Olivier MAURY	- Directeur de recherche
<i>Examineurs :</i>	Xavier ASSFELD	- Professeur des universités
	Laurent EL KAÏM	- Professeur des universités
	Laurence GRIMAUD	- Chargé de recherche



# Avant-propos

## Introduction générale

La réaction de Heck est une réaction de formation de liaison entre deux atomes de carbone catalysée par le palladium. Elle est très utilisée en chimie organique, ce qui lui a valu le prix Nobel en 2010. Cette réaction est devenue une étape classique dans la synthèse de molécules complexes. En effet, cette réaction est compatible avec de nombreux substrats et de nombreux solvants. Elle permet également des synthèses asymétriques avec l'utilisation de ligands chiraux.

L'équipe de l' « unité de chimie et procédés » de l'ENSTA a récemment observé [El Kaim 2011] l'ouverture, sous les conditions de la réaction de Heck, des dérivés iodés obtenus par exemple par une réaction de Ugi-Smiles au lieu du produit de Heck attendu. Ce type de réactivité du palladium n'a jamais été observé auparavant et rentre en compétition avec l'activation C-H classique qui a déjà été largement étudiée. D'un point de vue synthétique, ce produit d'ouverture ouvre de nouvelles voies pour la synthèse d'alkaloïdes et de molécules d'intérêt pharmaceutique. Les ouvertures d'autres cycles ont ensuite été observées comme l'ouverture du benzofurane et du cyclopropane.

C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail de thèse. Afin de pouvoir comprendre les raisons de l'ouverture ainsi que d'en étendre la portée, une étude théorique de la formation de l'indole à partir de l'allylamine par une réaction de Heck intramoléculaire est nécessaire. La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT s'est imposée ces dernières années pour l'étude de mécanismes en chimie organométallique. Afin d'adopter la meilleure méthode de calcul pour cette étude, et étant donné l'absence d'études sur la compétition de complexation entre l'amine et l'alcène sur le palladium, nous avons d'abord entrepris l'étude des performances de nombreuses méthodes DFT sur cette compétition.

À l'aide de la méthode choisie, nous avons pu étudier plusieurs réactions de Heck intramoléculaires avec l'allylaniline qui ne présente pas de produit d'ouverture, la furfurylaniline qui forme un produit d'ouverture comportant un aldéhyde conjugué et la benzofurfurylaniline qui forme un produit d'ouverture comportant une fonction phénol. Une attention toute particulière a été portée au rôle de l'atome d'azote dans ces réactions, notamment sur le cas de la réaction d'inhibition de la réaction de Heck par l'atome d'azote. [Clique 2003]

## Remerciements

Ces quelques lignes marquent pour vous le début de la lecture du manuscrit, mais pour moi la fin de l'écriture. Je tiens à remercier les personnes m'ayant accompagné durant cette expérience qu'est la préparation d'un doctorat.

Je tiens à remercier la Professeure Anne Milet et le Docteur Olivier Parisel d'avoir accepté de rapporter ce travail. Je remercie également le Professeur Xavier Assfeld et le Docteur Olivier Maury d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Un grand merci à Paul d'avoir accepté par cette grise et froide journée du 1er février 2011 (même si à l'époque, j'habitais à Toulouse) de m'encadrer pendant cette Thèse. Tu as été pour moi un directeur de Thèse très solide, aussi bien scientifiquement que humainement, sur lequel j'ai pu m'appuyer et qui a su me donner la liberté dont j'avais besoin durant ces trois années. Merci également pour le temps que tu m'as consacré, même lorsque tu n'étais pas au laboratoire pendant cette dernière année de Thèse. Les technologies de l'information et de la communication ayant envahi notre quotidien, ce sont plus de 1200 mails que nous nous sommes échangés (à l'heure où ces lignes sont écrites).

Merci également à Laurence et Laurent d'avoir accepté d'être examinateur mais surtout d'avoir initié les travaux expérimentaux sans lesquels ce travail ne porterait pas sur ce que vous allez lire.

Merci à tous ceux avec qui j'ai pu avoir des discussions scientifiques constructives sur mon sujet de Thèse durant ces années : Vincent, Marie-Laure, Tanguy, Nicolas et Élise. Merci à Anne-Gaëlle, Kevin, Nadia, Marie-Françoise et Christian pour leur aide efficace durant mon passage au laboratoire. Je remercie également Chantal Andraud pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse au sein de ce laboratoire.

Un remerciement spécial pour Elodie qui en plus d'être une grande amie, a été une collaboratrice très efficace pour la rédaction de notre livre mais également en recherche que ce soit en chimie organique mais également en électrochimie. Merci d'avoir aussi servi de traductrice entre le monde de la chimie organique et de la chimie théorique.

Les pauses café étant fondamental dans la vie du Thésard, je tiens à remercier tous ceux avec qui j'ai pu partager ces moments de convivialité : Martin, Sarah, Nils, Gilles, Marie-Laure, Anne-Gaëlle, Kevin, Delphine, Laure-Lise, Aline, Bastien,

Martin, Guillaume, Marie-Françoise, Sandrine, Laure, Marie, Tanguy, Paul, Vincent  
...

L'enseignement faisant également partie intégrante de ma thèse, je remercie Philippe et Lyndon pour m'avoir accordé leur confiance pour effectuer un monitorat à l'ENS de Lyon. Je remercie également tous ceux avec qui j'ai eu l'occasion d'interagir dans mon enseignement : en premier lieu, les techniciennes Élodie, Sandrine et Emmanuelle pour leur aide en TP, Jean-Bernard pour le cours d'électrochimie, Élise pour les TP d'électrochimie, Paul pour le cours de chimie du solide. Je remercie également tous ceux qui sont intervenus indirectement dans mes enseignements par leurs discussions : Aline, Bastien, Laure-Lise et Martin.

Ayant eu l'occasion durant cette Thèse d'occuper trois bureaux différents, je remercie les différentes personnes ayant eu à me supporter : Jérémie, Rosa, Tao, Weiping, Siri, Martin, Chandan, Nils et Gilles.

La Thèse ne se passant pas uniquement au laboratoire mais également à l'extérieur, je remercie ceux qui m'ont accompagné durant cette Thèse : Florent et Jérémie. Je n'oublie mes petites boules de poils avec qui j'ai passé de longues soirées brossage même s'ils ne liront jamais ces quelques lignes : Gaïa, Hélios et Iridium. Je remercie également mes amis qui m'ont permis de décompresser : Adan, Élise, Fabien, Frédéric, Gontran, Hélène, Jennifer, Jérémy, Joël, Mathilde et Sébastien.

Et bien sur je tiens à remercier ma famille : ma mère Béatrice, mon père Éric, mes frères Paul et Gauthier ainsi que ses filles Léopoldine et Apollonie, et ma sœur Louise.

## Abréviations

<b>BSSE</b>	<i>Basis Set Superposition Error</i>
<b>CASSCF</b>	<i>Complete Active Space Self-Consistent Field</i>
<b>CBS</b>	<i>Convergence Basis Set</i>
<b>CCSD</b>	<i>Coupled Cluster Single and Double</i>
<b>CLOA</b>	Combinaison Linéaire d'Orbitale Atomique
<b>CI</b>	Configuration d'Interaction
<b>CMD</b>	<i>Concerted Metallation Deprotonation</i>
<b>CP</b>	<i>Counterpoise</i>
<b>DFT</b>	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
<b>ENSTA</b>	École Nationale Supérieure de Techniques Avancées
<b>EMSL</b>	<i>Environmental Molecular Sciences Laboratory</i>
<b>GGA</b>	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
<b>HF</b>	Hartree Fock
<b>HO</b>	Orbitale moléculaire la plus Haute Occupée
<b>IEF PCM</b>	<i>Integral Equation Formalism</i>
<b>LDA</b>	<i>Local Density Approximation</i>
<b>MP</b>	Møller-Plesset
<b>NBO</b>	<i>Natural Bond Orbitals</i>
<b>OA</b>	Orbitale atomique
<b>OM</b>	Orbitale moléculaire
<b>PCM</b>	<i>Polarizable Continuum Model</i>
<b>QM/MM</b>	<i>Quantum Mechanics/Molecular Mechanics</i>
<b>SCRf</b>	<i>Self Consistent Reaction Field</i>

## Molécules et groupements

Ar	groupement aryle
Bn	groupement benzyle
DMIPA	N-N-Dimethylisopropylamine
DMIPAH	N-N-Dimethylisopropylamonium
DMIPI	N,N-Dimethyl(2,2-diméthyl)iminium
DIPEA	N,N-diisopropyléthylamine
DIPEAH	N,N-diisopropyléthylamonium
DMA	Dimethylacetamide
Et	groupement éthyle
<i>i</i> Bu	groupement <i>isobutyle</i>
MeCN	Acétonitrile
OAc	groupement acétate
PCy <sub>3</sub>	Tricyclohexylphosphine
Ph	groupement phényle
<sup>t</sup> Bu	groupement <i>tert</i> -butyle
TMA	Triméthylamine
TMAH	Triméthylamonium





# Table des matières

Introduction générale . . . . .	i
Remerciements . . . . .	ii
Abréviations . . . . .	iv
Molécules et groupements . . . . .	v
<b>1 Méthodes de calcul</b>	<b>1</b>
1.1 De la résolution de l'équation de Schrödinger à la méthode CLOA . .	2
1.2 Les bases d'orbitales atomiques . . . . .	4
1.3 Le choix de la base : de l'erreur de superposition à la convergence vers la base complète en passant par le temps de calcul . . . . .	6
1.4 Au début était Hartree-Fock ... puis vinrent les méthodes post Hartree-Fock . . . . .	11
1.5 Les méthodes DFT . . . . .	16
1.6 La description du solvant . . . . .	21
<b>2 Contexte expérimental et théorique</b>	<b>23</b>
2.1 La réaction de Heck et la formation d'indole . . . . .	23
2.2 Ouverture du furane . . . . .	30
2.3 Études théoriques de la réaction de Heck . . . . .	33
<b>3 Du bon choix de la fonctionnelle</b>	<b>39</b>
3.1 Introduction . . . . .	39
3.2 Approche adoptée . . . . .	41
3.3 Systèmes modèles . . . . .	46
3.4 Systèmes réels . . . . .	52
3.5 Conclusion . . . . .	57
<b>4 Étude de la formation des indoles par Heck</b>	<b>59</b>
4.1 Position du problème . . . . .	59
4.2 Approche théorique adoptée . . . . .	61
4.3 Insertion oxydante . . . . .	62
4.4 Réaction de syn-addition . . . . .	67
4.5 Formation de l'alcène <i>exo</i> <b>P5-1</b> . . . . .	70
4.6 Formation de l'indole <b>P5-2</b> . . . . .	71
4.7 Formation des produits <b>P6-1</b> et <b>P6-2</b> . . . . .	73
4.8 Conclusion . . . . .	74

---

<b>5</b>	<b>Étude de l'aza-inhibition</b>	<b>77</b>
5.1	Contexte expérimental . . . . .	77
5.2	Approche adoptée pour cette étude . . . . .	80
5.3	Étude théorique de l'inhibition dans le cas de l'allyl-aniline, de l'allyl(benzoyl)amine et de l'allyl(benzyl)-amine . . . . .	80
5.4	Étude théorique de la variation de l'halogène et du groupement de l'amine . . . . .	87
5.5	Étude théorique d'une autre variation : fluoration du carbone benzylique. . . . .	93
5.6	Rationalisation des résultats . . . . .	97
5.7	Conclusion sur l'aza-inhibition de la réaction de Heck . . . . .	99
<b>6</b>	<b>Étude théorique de l'ouverture du furane</b>	<b>101</b>
6.1	Contexte expérimental . . . . .	101
6.2	Approche adoptée pour cette étude . . . . .	103
6.3	Compétition cycle à 5/produit de Heck . . . . .	104
6.4	Ouverture du cycle furane . . . . .	107
6.5	Formation du noyau indolique à partir de <b>5-04-f</b> . . . . .	114
6.6	Conclusion . . . . .	117
<b>7</b>	<b>Étude théorique de l'ouverture du benzofurane</b>	<b>119</b>
7.1	Contexte expérimental . . . . .	119
7.2	Approche adoptée pour cette étude . . . . .	120
7.3	Ouverture du benzofurane : migration ou transfert de proton ? . . . . .	123
7.4	Discussion sur la modélisation par la base modèle TMA . . . . .	126
7.5	Formation du produit par $\beta$ -elimination . . . . .	127
7.6	Régénération du catalyseur . . . . .	132
7.7	Conclusion . . . . .	134
	<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>135</b>
<b>A</b>	<b>Fichier de soumission Gaussian et base utilisée</b>	<b>139</b>
<b>B</b>	<b>Résultats détaillés pour chaque méthode</b>	<b>145</b>
B.1	Molécule modèle . . . . .	145
B.2	Molécule cible . . . . .	148
	<b>Bibliographie</b>	<b>151</b>

# Méthodes de calcul

## Sommaire

<b>1.1 De la résolution de l'équation de Schrödinger à la méthode CLOA</b>	<b>2</b>
1.1.1 Le problème à $N$ corps et l'équation de Schrödinger	2
1.1.2 Approximation orbitale et méthode CLOA	3
<b>1.2 Les bases d'orbitales atomiques</b>	<b>4</b>
1.2.1 Des orbitales de Slater aux contractions de Gaussiennes	4
1.2.2 Simple-zêta et multiple-zêta	4
1.2.3 Orbitales de polarisation et diffuses	5
1.2.4 Utilisation d'un pseudo-potentiel	6
<b>1.3 Le choix de la base : de l'erreur de superposition à la convergence vers la base complète en passant par le temps de calcul</b>	<b>6</b>
1.3.1 Convergence vers la base complète	7
1.3.2 Erreur de superposition des bases (BSSE)	7
1.3.3 Temps de calcul	8
<b>1.4 Au début était Hartree-Fock ... puis vinrent les méthodes post Hartree-Fock</b>	<b>11</b>
1.4.1 Hartree-Fock	11
1.4.2 Les méthodes post Hartree-Fock	12
<b>1.5 Les méthodes DFT</b>	<b>16</b>
1.5.1 Principe	16
1.5.2 Les différentes méthodes DFT	19
<b>1.6 La description du solvant</b>	<b>21</b>

Le travail présenté ici est un travail portant sur l'utilisation des méthodes de chimie théorique pour l'étude de mécanismes en chimie organométallique. Ce chapitre est une brève présentation des méthodes de chimie quantique mais ne saurait remplacer un ouvrage de référence sur ces méthodes [Szabo 1996, Koch 2000, Cramer 2004].

## 1.1 De la résolution de l'équation de Schrödinger à la méthode CLOA

### 1.1.1 Le problème à $N$ corps et l'équation de Schrödinger

L'étude de mécanismes en chimie théorique nécessite la détermination de l'énergie des différentes molécules qui interviennent dans le mécanisme. L'énergie totale  $E$  est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps :

$$\hat{\mathcal{H}}\Psi = E\Psi$$

où  $\hat{\mathcal{H}}$  est le Hamiltonien du système et  $\Psi$  la fonction d'onde associée. La détermination de l'énergie revient donc à la détermination de la fonction d'onde du système.

Pour une molécule, le Hamiltonien se limite dans sa forme non-relativiste, indépendante du temps à l'expression :

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee}$$

avec

$$\begin{aligned} \hat{T}_N &= \sum_{A, \text{noyaux}} -\frac{1}{2}\nabla_A^2 & \hat{V}_{NN} &= \sum_{A,B, \text{noyaux}} \frac{Z_A Z_B}{\hat{r}_{AB}} \\ \hat{T}_e &= \sum_{i, \text{électrons}} -\frac{1}{2}\nabla_i^2 & \hat{V}_{Ne} &= \sum_{\substack{A \text{ noyaux} \\ i \text{ électrons}}} \frac{Z_A}{\hat{r}_{Ai}} & \hat{V}_{ee} &= \sum_{i,j, \text{électrons}} \frac{1}{\hat{r}_{ij}} \end{aligned}$$

où  $\hat{T}_N$  est l'opérateur énergie cinétique des noyaux,  $\hat{V}_{NN}$  est l'opérateur énergie électrostatique de répulsion entre noyaux,  $\hat{T}_e$  est l'opérateur énergie cinétique des électrons,  $\hat{V}_{Ne}$  est l'opérateur énergie d'attraction noyaux-électrons et  $\hat{V}_{ee}$  est l'opérateur énergie électrostatique de répulsion entre électrons.

Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, la fonction d'onde peut se décomposer en un produit d'une fonction d'onde ne dépendant que des coordonnées nucléaires  $R_i$  et d'une fonction d'onde électronique ne dépendant que des coordonnées des électrons, les positions des noyaux étant des paramètres :

$$\Psi = \Psi_{\text{nucl}}(R_1, \dots, R_N) \times \Psi_{\text{elec}}(\underbrace{r_1, \dots, r_n}_{\text{variables}}; \underbrace{R_1, \dots, R_N}_{\text{paramètres}})$$

Ainsi l'énergie totale  $E$  s'écrit comme la somme de l'énergie électronique  $E_{\text{el}}$  et de l'énergie nucléaire  $E_{\text{nucl}}$  qui ne dépend pas de la position des électrons mais uniquement de la position relative des noyaux. Dans le cas qui nous intéresse, la résolution de l'équation de Schrödinger se réduit donc à la résolution de l'équation

## 1.1. De la résolution de l'équation de Schrödinger à la méthode CLOA3

électronique

$$\hat{\mathcal{H}}_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}} = E_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}}$$

avec l'opérateur Hamiltonien électronique qui s'écrit simplement :

$$\hat{\mathcal{H}}_{\text{elec}} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee}$$

Ce problème n'est pas soluble analytiquement pour plus d'un électron. On se place alors dans le cadre de l'approximation orbitale.

### 1.1.2 Approximation orbitale et méthode CLOA

Pour simplifier cette équation à  $N$  électrons couplés entre eux, l'idée la plus simple est de la décomposer en  $N$  équations à un seul électron. On se ramène alors à l'équation de Schrödinger monoélectronique :

$$\hat{h} \phi_{a_i} = \varepsilon_i \phi_{a_i}$$

où  $h$  est le Hamiltonien monoélectronique et  $\phi_{a_i}$  est le vecteur propre associé appelé communément orbitale moléculaire. La fonction d'onde peut alors s'écrire comme produit d'orbitale moléculaire :

$$\Psi_{\text{elec}}(1, \dots, n) = \prod_i \phi_{a_i}(i)$$

Cette écriture ne satisfait pas le principe d'indiscernabilité des électrons et d'exclusion de Pauli. Pour respecter cela, on écrit la fonction d'onde non pas sous forme de produit mais sous forme de déterminant de Slater des orbitales moléculaires.

$$\Psi_{\text{elec}}(1, \dots, n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_{a_i}(1) & \phi_{a_j}(1) & \dots & \phi_{a_k}(1) \\ \phi_{a_i}(2) & \phi_{a_j}(2) & \dots & \phi_{a_k}(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \phi_{a_i}(n) & \phi_{a_j}(n) & & \phi_{a_k}(n) \end{vmatrix}$$

Il nous reste maintenant à construire les orbitales moléculaires. La méthode la plus simple est d'écrire l'orbitale moléculaire comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (méthode CLOA) :

$$\phi_{a_i} = \sum_j c_{ij} \chi_j$$

Cette décomposition est exacte si la base d'orbitales atomiques  $\{\chi_j\}$  est complète

donc infinie. Cependant, pour des raisons pratiques évidentes les bases couramment utilisées sont finies. La méthode CLOA devient donc une approximation.

Résoudre l'équation de Schrödinger, dans le cadre de la méthode CLOA, revient à déterminer les coefficients  $c_{ij}$  des orbitales moléculaires. Plusieurs méthodes de détermination existent et nous y reviendrons plus tard.

## 1.2 Les bases d'orbitales atomiques

La troncature de la base évoquée plus haut pose un problème pratique : trouver une base d'orbitale atomique permettant de décrire le système de manière correcte tout en étant la plus petite possible pour limiter le coût en temps de calcul.

### 1.2.1 Des orbitales de Slater aux contractions de Gaussiennes

La première idée est de prendre la base d'orbitales de Slater centrées sur l'atome qui sont de la forme suivante en coordonnées polaires :

$$\phi(r, \theta, \varphi, \zeta, nl, m) = \frac{(2\zeta)^{n+1/2}}{[(2n)!]^{1/2}} r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l^m(\theta, \varphi)$$

L'intérêt de ce type de base est leur ressemblance avec les solutions analytiques pour les atomes hydrogénoïdes. Cependant dans les calculs moléculaires, les calculs d'intégrales ne possèdent pas d'expression analytique. Leur utilisation exige donc une évaluation numérique des intégrales ce qui limite leur intérêt dans le cas des molécules même si elles sont utilisés dans certains codes de chimie quantique.

Pour pallier ce problème, on utilise généralement une décomposition de ces orbitales en somme de Gaussiennes :

$$\chi_i = f_i(\mathbf{r}) \sum_j a_{i,j} e^{-\zeta_{i,j} r^2}$$

où  $f_i(\mathbf{r})$  est une fonction de l'espace. Lorsque les  $\{a_{ij}\}$  sont fixés, une telle décomposition est appelée une contraction. Comme précédemment, cette décomposition devient une approximation dès lors que la somme est tronquée.

### 1.2.2 Simple-zêta et multiple-zêta

La base la plus simple construite selon le principe précédent est la base STO-MG [Hehre 1969, Collins 1976] ce qui signifie "Orbitale de type Slater approximée par  $M$  Gaussiennes". Chaque orbitale atomique (OA) est alors décrite par une seule contraction. On parle de base de type simple- $\zeta$ . Pour donner plus de flexibilité à

la base, l'idée principale est de « décontracter » la base. À partir d'un même jeu de Gaussiennes, on peut construire plusieurs fonctions de base pour chaque orbitale atomique. On parle alors de base multiple- $\zeta$ . Par exemple, une base pour laquelle chaque OA est décrite par deux contractions est appelée double- $\zeta$ . C'est le cas par exemple de la base cc-pVDZ [Dunning 1989] développée par Dunning. Comme on part toujours du même jeu de Gaussiennes, le nombre d'intégrales à calculer reste constant. Cependant le nombre de coefficients à optimiser dans l'équation augmente.

C'est pourquoi multiplier les fonctions de base pour décrire toutes les orbitales atomiques n'est pas forcément judicieux. Comme les orbitales de cœur dépendent peu de la molécule considérée contrairement aux orbitales de valence, Pople *et al.* [Hehre 1969, Ditchfield 1971] ont développé des bases d'orbitales où seule la valence est décontractée. On parle alors de base multiple- $\zeta$  à valence séparée. Parmi les plus utilisées, citons les bases 6-31G [Ditchfield 1971] et 6-311G [Krishnan 1980, McLean 1980]. Le premier nombre désignant le nombre de Gaussiennes utilisées pour le cœur et les autres nombres le nombre de primitives utilisées dans chaque fonction de base pour les orbitales atomiques de valence. Ainsi, la base 6-31G est une base double- $\zeta$  à valence séparée alors que la base 6-311G est une base triple- $\zeta$  à valence séparée pour l'atome de carbone.

### 1.2.3 Orbitales de polarisation et diffuses

L'utilisation des bases décrites précédemment n'est pas suffisante pour décrire des molécules usuelles. Par exemple, dans le cas de la molécule d'ammoniac  $\text{NH}_3$ , la géométrie prédite au niveau Hartree-Fock est plane si on ne prend que des fonctions de base de type s et p. Pour pallier ce problème, on permet une plus grande flexibilité au système en ajoutant des orbitales de plus haut moment angulaire. Par exemple, pour décrire l'azote dans l'ammoniac, on ajoute aux orbitales s et p, un jeu d'orbitale d. Ainsi la base 6-31G(d,p) comporte en plus des orbitales atomiques présentes dans la base 6-31G, un jeu supplémentaire d'orbitale d sur les atomes de la seconde ligne et un jeu d'orbitale p sur l'atome d'hydrogène et hélium.

Une autre limitation généralement rencontrée lors de l'utilisation des bases précédentes concerne la description des anions. En effet, contrairement aux cations et aux molécules neutres, les anions ont des orbitales avec une extension spatiale beaucoup plus importante. Ainsi pour décrire correctement le comportement des électrons, il faut rajouter des fonctions de bases supplémentaires de plus grande extension appelées diffuses. On note les bases comportant des orbitales diffuses en rajoutant un + pour les atomes de la seconde rangée et un ++ pour les atomes de la seconde rangée et l'atome d'hydrogène dans les bases de Pople. Dans le cas des bases de



Duning, on ajoute le préfixe "aug-" devant le nom de la base.

### 1.2.4 Utilisation d'un pseudo-potentiel

Comme nous l'avons dit précédemment, les propriétés des électrons de cœur dépendent peu de la molécule considérée. De plus, dans le cas des atomes lourds les effets relativistes deviennent importants et l'équation de Schrödinger non relativiste ne décrit plus correctement le comportement du système.

Pour ne pas avoir à résoudre l'équation de Schrödinger-Dirac, les électrons de cœur sont remplacés par un pseudo-potentiel, qui est en fait un potentiel effectif construit de manière à se substituer au potentiel atomique tout-électron. L'utilisation d'un pseudo-potentiel permet à la fois d'avoir moins de fonctions de base mais aussi de rendre compte d'une partie des effets relativistes. Les électrons de cœur sont alors pour ainsi dire « gelés », c'est-à-dire que leurs propriétés sont transférées d'une molécule à une autre.

Un pseudo-potentiel dépend donc de la base choisie initialement. La base permettant de décrire les électrons de valence doit bien entendu être réadaptée au pseudo-potentiel. Différentes bases ont été mises au point. Dans le cas qui nous intéresse dans ce travail, pour le palladium et l'iode citons la base LANL2DZ [Hay 1985a] et ses versions partiellement décontractée LANL2TZ et totalement décontractée LANL08 [Roy 2008] ainsi que la base récemment mise au point cc-pVXZ pp(X=D,T,Q,5) [Peterson 2007, Peterson 2006].

## 1.3 Le choix de la base : de l'erreur de superposition à la convergence vers la base complète en passant par le temps de calcul

Nous avons vu que pour un atome donné plusieurs types de bases sont disponibles. Fort heureusement, la plupart est regroupée sur le site EMSL et c'est sur ce site que nous avons pris les différentes décompositions des bases utilisées dans ce manuscrit. Les bases choisies sont indiquées en Annexe A.

Reste la difficulté principale : quelle base choisir pour effectuer le calcul qui nous intéresse ? Le choix de la base optimale vient du compromis entre la précision numérique du résultat obtenu et le temps de calcul. En effet, plus la base sera étendue plus le calcul sera précis mais plus le temps de calcul sera long. Cependant, prendre une base trop petite mène à plusieurs erreurs, la principale d'entre elle étant l'erreur de superposition des bases. Pour quantifier cette erreur, il nous faut accéder une valeur de référence correspondant au cas limite où la base est infinie.

### 1.3.1 Convergence vers la base complète

C'est dans cette optique qu'ont été créées les bases de Dunning cc-pVXZ. En effet, ces bases ont été spécialement créées pour avoir un comportement du type :

$$E_n = E_{\text{CBS}} + B \exp(-Cn)$$

où  $E_{\text{CBS}}$  désigne l'énergie extrapolée à base infinie et  $n$  le nombre cardinal de la base ( $n = 2$  pour cc-pVDZ,  $n = 3$  pour cc-pVTZ ...). Ainsi, pour effectuer une extrapolation à base infinie, il faut connaître l'énergie pour trois  $n$  différents. Pour obtenir de bons résultats, il faut utiliser au moins T, Q et 5.

Une autre manière d'extrapoler en utilisant cette fois uniquement deux calculs est de la forme :

$$E_n = E_{\text{CBS}} + \frac{A}{n^3}$$

On peut alors se contenter de faire deux calculs généralement (aug)-cc-pVTZ et (aug)-cc-pVQZ.

Notons par ailleurs que les bases du types aug-cc-pVXZ pp avec un pseudo-potential pour les métaux de transition (X=D,Z,Q,5,...) sont directement construites pour avoir le deuxième comportement.

### 1.3.2 Erreur de superposition des bases (BSSE)

Lors d'un calcul d'énergie d'une molécule contenant deux fragments en interaction, typiquement dans notre cas un métal et un ligand en interaction, l'énergie de liaison se calcule comme :

$$E_l = E(A - B) - E(A) - E(B)$$

Cependant, lors d'un calcul la base d'orbitales atomiques utilisée pour décrire le fragment A et le fragment B n'est pas la même. En notant respectivement  $a$  et  $b$  ces bases, le calcul d'énergie de liaison se fait alors de la manière suivante :

$$E_l = E^{a+b}(A - B) - E^a(A) - E^b(B)$$

Dans le dimère, la base de fonction est plus grande que dans les monomères. Ainsi, si la base n'est pas infinie, le dimère possède plus de flexibilité que les deux monomères et est donc mieux décrit. Cette erreur est dite erreur de superposition des bases (BSSE en anglais).

L'une des méthodes de choix pour corriger cette erreur est la méthode de contre-poids (CP) [Boys 1970]. Elle consiste à calculer l'énergie des deux monomères dans

la base complète  $a + b$ . On parle alors de fonctions de base fantômes. La correction d'énergie induite est alors donnée par :

$$\Delta E^{\text{CP}} = E^a(\text{A})_{\text{A-B}} - E^{a+b}(\text{A})_{\text{A-B}} + E^b(\text{B})_{\text{A-B}} - E^{a+b}(\text{B})_{\text{A-B}}$$

où les indices désignent la géométrie dans laquelle le calcul est fait. Par exemple  $(\text{A})_{\text{A-B}}$  désigne le monomère A prise dans la géométrie A – B. Dans le cas des méthodes variationnelles, l'énergie du monomère A est sous-estimée dans la base  $a$  par rapport à la base  $a + b$ . Par conséquent, la correction d'énergie par la méthode de contre-poids est positive.

L'énergie de liaison corrigée devient alors :

$$E_l^{\text{CP}} = E^{a+b}(\text{A-B}) - E^{a+b}(\text{A})_{\text{A-B}} - E^{a+b}(\text{B})_{\text{A-B}} \\ + (E^a(\text{A})_{\text{A-B}} - E^a(\text{A})) + (E^b(\text{B})_{\text{A-B}} - E^b(\text{B}))$$

### 1.3.3 Temps de calcul

Bien que les machines disponibles soient de plus en plus puissantes, le temps de calcul reste une variable importante à prendre en compte lors du choix de la base. Nous donnons ici l'exemple d'un calcul simple point pour différentes méthodes sur la molécule d'ammoniac Table 1.1, sur un complexe de palladium modèle Table 1.2 et un complexe de palladium cible Table 1.3. Ces calculs ont été fait sur le cluster IBM/P1600 Power7 Yoda du CINES sur 8 processeurs.

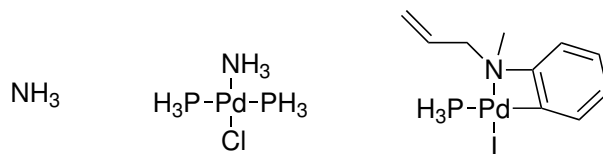


FIGURE 1.1 – Formule de l'ammoniac à gauche, du complexe modèle au centre et du complexe cible à droite

**1.3. Le choix de la base : de l'erreur de superposition à la convergence vers la base complète en passant par le temps de calcul** **9**

Base	6-31G	6-31 ++G(d,p)	6-311++G(2d,p)	
Nombre fonctions de base	15	37	50	
Nombre primitives	34	56	69	
HF	5,3	8	10	
MP2	6,1	10	10	
BP86	8,2	16	15	
B3LYP	8,7	16	16	
B2PLYP	8,2	17	18	
Base	aug-cc-pVDZ	aug-cc-pVTZ	aug-cc-pVQZ	aug-cc-pV5Z
Nombre fonctions de base	52	130	270	367
Nombre primitives	76	153	295	529
HF	8	18	111	3742
MP2	11	29	383	4562
BP86	16	34	102	2074
B3LYP	18	37	123	3923
B2PLYP	17	41	601	4587

TABLE 1.1 – Temps de calcul en secondes pour la molécule d'ammoniac  
Le temps de calcul n'est pas limitant pour la molécule d'ammoniac. En effet, même l'utilisation d'une base quintuple- $\zeta$  est possible en un temps raisonnable, y compris pour les méthodes fortement corrélées comme B2PLYP.

Base N,H,C	LANL2DZ	6-31++G(d,p)	6-311++G(2d,p)
Base Pd	LANL2DZ	LANL2DZ(f)	LANL2TZ(f)
Base P,Cl	LANL2DZ	LANL2DZ(dp)	LANL08
Nombre fonctions de base	73	162	192
Nombre primitives	146	221	240
HF	33	61	72
MP2	41	104	139
BP86	98	158	174
B3LYP	96	182	141
B2PLYP	110	228	208

Base N,H,C	aug-cc-pVDZ	aug-cc-pVTZ	aug-cc-pVQZ
Base Pd	aug-cc-pVDZ pp	aug-cc-pVTZ pp	aug-cc-pVQZ pp
Base P,Cl	aug-cc-pVDZ pp	aug-cc-pVTZ pp	aug-cc-pVQZ pp
Nombre fonctions de base	239	491	881
Nombre primitives	524	913	1561
HF	225	6803	74118
MP2	463	9314	
BP86	353	3297	22156
B3LYP	422	5811	60659
B2PLYP	529	12876	95502

TABLE 1.2 – Temps de calcul en secondes pour la molécule modèle

Pour la molécule modèle, l'utilisation de aug-cc-pVTZ reste un compromis raisonnable y compris pour les méthodes fortement corrélées.

Base N,H,C	LANL2DZ	6-31++G(d,p)	6-311++G(2d,p)
Base Pd	LANL2DZ	LANL2DZ(f)	LANL2TZ(f)
Base P,I	LANL2DZ	LANL2DZ(dp)	LANL08
Nombre fonctions de base	167	349	484
Nombre primitives	408	573	693
HF	78	448	3830
MP2	123	1783	7792
BP86	300	814	2013
B3LYP	319	915	4130
B2PLYP	381	1870	7596

Base N,H,C	aug-cc-pVDZ	aug-cc-pVTZ
Base Pd	aug-cc-pVDZ pp	aug-cc-pVTZ pp
Base P,I	aug-cc-pVDZ pp	aug-cc-pVTZ pp
Nombre de fonction de base	501	1044
fonctions de base		
Nombre primitives	950	1736
HF	12847	166427
MP2	17315	290383
BP86	8784	69256
B3LYP	15976	342607
B2PLYP	20600	471312

TABLE 1.3 – Temps de calcul en secondes pour la molécule cible

Pour la molécule cible, qui est typique des molécules étudiées dans ce tra-

vail, l'utilisation de aug-cc-pVTZ n'est pas possible dans un temps raisonnable. Nous avons donc choisi de toujours travailler avec une base de qualité triple- $\zeta$  : 6-311++G(2d,p)|LANL2TZ(f)|LANL08.

## 1.4 Au début était Hartree-Fock ... puis vinrent les méthodes post Hartree-Fock

### 1.4.1 Hartree-Fock

La fonction d'onde Hartree-Fock est la solution variationnelle de l'équation de Schrödinger lorsque l'on suppose que la fonction d'onde peut s'écrire sous la forme d'un seul déterminant de Slater. Elle correspond donc à la solution d'énergie minimale pour l'équation de Schrödinger dans l'approximation des orbitales moléculaires. On peut montrer que cette approche équivaut à considérer que les électrons ne ressentent que le champ électrostatique moyen créé par les autres électrons. On parle alors de méthode de « champ moyen ». Le Hamiltonien monoélectronique associé à chaque orbitale est donné par :

$$\hat{f}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{k,\text{noyaux}} \frac{Z_k}{\hat{r}_{ik}} + \hat{V}_i^{\text{HF}}\{j\}$$

où  $\hat{V}_i^{\text{HF}}\{j\}$  est l'opérateur répulsion électrostatique de l'électron  $i$  avec le champ moyen créé par les autres électrons  $j$ .

La détermination de la solution Hartree-Fock se fait par une méthode dite auto-cohérente. Schématiquement, à partir d'un jeu d'orbitales de départ, on détermine le champ électrostatique moyen créé et on résout l'équation de Schrödinger pour obtenir un nouveau jeu d'orbitales moléculaires qui est utilisé comme nouveau jeu de départ. La procédure est répétée jusqu'à atteindre un critère de convergence prédéfini sur l'énergie et/ou sur les orbitales.

Le principal défaut de cette méthode vient du fait que les électrons interagissent entre eux et non pas uniquement avec le champ moyen créé par les autres électrons. On parle alors de corrélation électronique et on définit l'énergie de corrélation comme :

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exact}} - E_{\text{HF}}$$

Les méthodes se basant sur la méthode Hartree-Fock sont qualifiées de post Hartree-Fock.

### 1.4.2 Les méthodes post Hartree-Fock

Nous ne décrivons ici principalement que les méthodes post Hartree-Fock se basant sur une approche monoréférence.

#### 1.4.2.1 Description multidéterminante de la fonction d'onde

Comme nous l'avons vu précédemment, la meilleure approximation de la fonction d'onde que l'on peut obtenir sous forme monodéterminante est donnée par la solution Hartree-Fock. Pour décrire au mieux la corrélation électronique, il est alors nécessaire de développer la fonction sur plusieurs déterminants :

$$\Psi = c_0 \Psi_{\text{HF}} + c_1 \Psi_1 + c_2 \Psi_2 + \dots$$

La difficulté réside dans la détermination des  $\Psi_i$  ainsi que des coefficients  $c_i$ .

#### 1.4.2.2 Les principales méthodes post Hartree-Fock

Plusieurs approches sont alors possibles :

- Les fonctions  $\Psi_i$  peuvent être construites comme des excitations d'un électron dans le déterminant Hartree-Fock d'une orbitale occupée vers une orbitale non occupée. Si on considère toutes les excitations, on parle alors de calcul d'interaction de configuration complet (full-CI en anglais). On peut aussi ne considérer que les mono-excitations à partir de la solution Hartree-Fock, on parle alors de méthode CIS et de CISD si on tient aussi compte des di-excitations.

$$\Psi_{\text{CIS}} = a_0 \Psi_{\text{HF}} + \sum_i^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{virt.}} a_i^r \Psi_i^r$$

$$\Psi_{\text{CISD}} = a_0 \Psi_{\text{HF}} + \sum_i^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{virt.}} a_i^r \Psi_i^r + \sum_{i < j}^{\text{occ.}} \sum_{r < s}^{\text{virt.}} a_{ij}^{rs} \Psi_{ij}^{rs}$$

où  $\Psi_i^r$  désigne la fonction d'onde de référence où on a excité un électron de l'orbitale  $i$  vers l'orbitale  $r$ . Nous ne décrivons pas plus en détail dans la suite ces méthodes.

- Plutôt que d'adopter une démarche variationnelle comme précédemment, on peut également déterminer l'énergie de corrélation à l'aide d'une approche perturbative comme dans le cas des méthodes Møller-Plesset (MP). Dans

cette méthode le Hamiltonien de référence est l'opérateur de Fock :

$$\hat{H}^{(0)} = \sum_i \hat{f}_i$$

Le Hamiltonien de perturbation étant alors :

$$\hat{V} = \hat{H} - \hat{H}^{(0)}$$

On parle alors de MP2 lorsque l'on corrige l'énergie au second ordre, de MP3 au troisième ordre et ainsi de suite.

L'énergie à l'ordre 1 est lorsque l'on applique la théorie des perturbation égale à l'énergie Hartree-Fock :

$$E_{\text{MP1}} = E_{\text{HF}}$$

La correction de l'énergie à l'ordre 2  $E(2)$  s'écrit pour une molécule à couche fermée :

$$E(2) = \sum_{i,j,a,b} \langle \phi_i(1)\phi_j(2) | r_{12}^{-1} | \phi_a(1)\phi_b(2) \rangle \times \frac{2\langle \phi_a(1)\phi_b(2) | r_{12}^{-1} | \phi_i(1)\phi_j(2) \rangle - \langle \phi_a(1)\phi_b(2) | r_{12}^{-1} | \phi_j(1)\phi_i(2) \rangle}{\varepsilon_i + \varepsilon_j - \varepsilon_a - \varepsilon_b}$$

- Une autre approche consiste à ne considérer que les excitations couplées entre-elles. La méthode la plus utilisée est la méthode des paires couplées (CC). Le coeur de cette théorie vient du fait que l'on peut écrire la fonction d'onde exact comme :

$$\Psi = e^{\mathbf{T}} \Psi_{\text{HF}}$$

où  $\mathbf{T}$  est l'opérateur excitation permettant de générer toutes les excitations à partir de la fonction d'onde de référence :

$$\mathbf{T} = \mathbf{T}_1 + \mathbf{T}_2 + \mathbf{T}_3 + \dots$$

où  $\mathbf{T}_i$  correspond à l'opérateur permettant d'obtenir toutes les déterminants issus de  $i$  excitations depuis la référence. Lorsque l'on tronque l'évaluation aux simples et doubles excitations, on parle de méthode CCSD et de méthode CCSD(T) si on tient compte des triple excitations de manière perturbative.

Parmi les méthodes multiréférences, citons la méthode CASSCF (*Complete Active Space Self-Consistent Field* en anglais). Elle est basée sur un découpage des orbitales



en trois groupes

- Les orbitales inactives dont l’occupation est entière
- Les orbitales actives dont l’occupation est libre
- Les orbitales virtuelles dont l’occupation est nulle

La méthode CASSCF consiste à optimiser à la fois les orbitales et les poids des déterminants dans la fonction d’onde pour un calcul complet d’interaction de configuration au sein de l’espace actif. On peut alors à partir de cette fonction d’onde de référence multidéterminentale appliquer les mêmes méthodes que précédemment.

### 1.4.2.3 Coût de calcul et méthode de référence

Le coût d’un calcul post Hartree-Fock augmente avec le nombre de coefficients à déterminer. Ce coût est représenté sur la Figure 1.2.

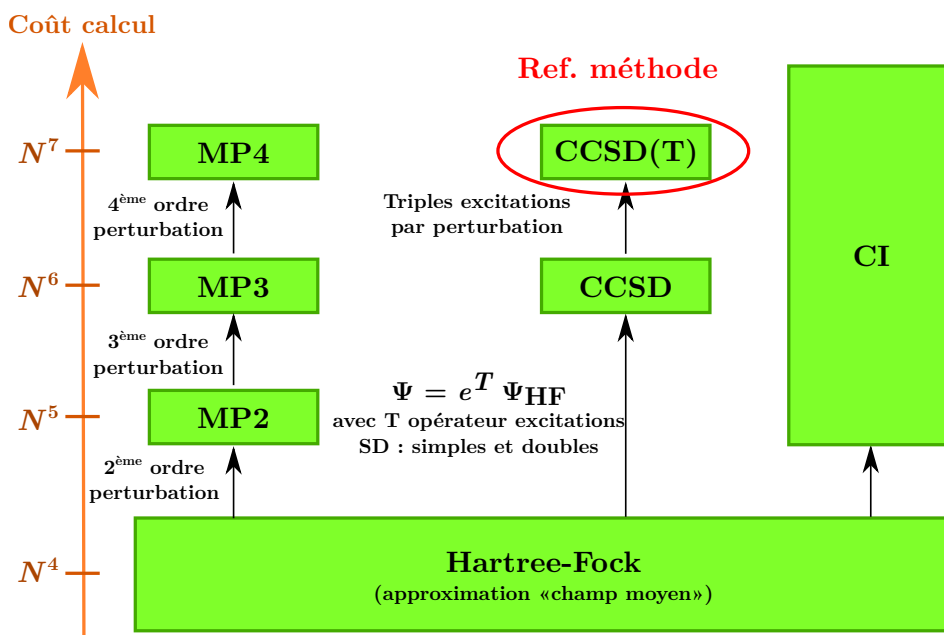


FIGURE 1.2 – Coût de calcul des différentes méthodes post Hartree-Fock mentionnée précédemment en fonction de  $N$  la taille du système

Notons que sur ce schéma figurent les coûts « théoriques » des méthodes. De nombreuses améliorations permettent de diminuer le coût de calcul. Citons notamment la méthode RI-MP2. [Vahtras 1993, Bernholdt 1996]

Les méthodes les plus coûteuses en temps de calcul sont aussi souvent prises comme référence lors d’un calcul post Hartree-Fock. Il est couramment admis que la méthode CCSD(T) est la méthode qui donne les résultats les plus fiables et les plus

proches des résultats expérimentaux. Dans la suite nous prendrons cette méthode comme référence.

#### 1.4.2.4 Les méthodes Møller-Plesset pondérées

Récemment de nouvelles méthodes post Hartree-Fock ont été mises au point [Grimme 2003a] [Hyla-Kryspin 2004] pour améliorer le comportement des méthodes Møller-Plesset sans accroître le temps de calcul.

En général, MP2 surestime l'énergie d'interaction alors que MP3 sousstime cette énergie. L'idée la plus simple est alors de faire la moyenne entre l'énergie MP2 et l'énergie MP3. Cette méthode est appelée MP2.5 comme représentée sur la Figure 1.3.

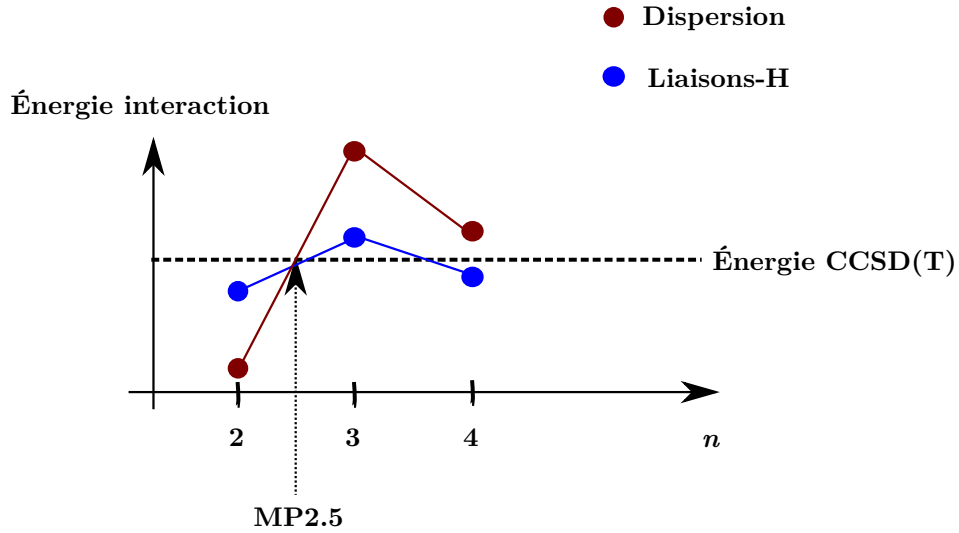


FIGURE 1.3 – Énergie d'interaction pour les différentes méthodes Møller-Plesset en fonction de  $n$  le niveau de perturbation

Une autre manière d'améliorer les calculs avec un simple calcul MP2 est de séparer les contributions issues des spins anti-parallèles ( $\alpha\beta$ ) des contributions issues des spins parallèles ( $\alpha\alpha$  et  $\beta\beta$ ) dans l'énergie de perturbation au second-ordre :

$$E(2) = E_{\uparrow\downarrow}(2) + E_{\uparrow\uparrow}(2)$$

avec

$$E_{\uparrow\downarrow}(2) = \sum_{i,j,a,b} \frac{\langle \phi_a(1)\phi_b(2) | r_{12}^{-1} | \phi_i(1)\phi_j(2) \rangle^2}{\varepsilon_i + \varepsilon_j - \varepsilon_a - \varepsilon_b}$$

et

$$E_{\uparrow\uparrow}(2) = \sum_{i,j,a,b} \langle \phi_i(1)\phi_j(2) | r_{12}^{-1} | \phi_a(1)\phi_b(2) \rangle \times \\ \frac{\langle \phi_a(1)\phi_b(2) | r_{12}^{-1} | \phi_i(1)\phi_j(2) \rangle - \langle \phi_a(1)\phi_b(2) | r_{12}^{-1} | \phi_j(1)\phi_i(2) \rangle}{\varepsilon_i + \varepsilon_j - \varepsilon_a - \varepsilon_b}$$

On sait que pour un système à deux électrons,  $E_{\uparrow\uparrow}(2) = 0$ , par conséquent comme l'énergie de corrélation  $E(2)$  est sous-estimée, il faut corriger l'énergie  $E_{\uparrow\downarrow}(2)$  par un facteur plus grand que 1. On parle alors de méthodes MP2 pondérées en spin (SCS-MP2) et l'énergie MP2 pondérée s'écrit alors :

$$E_{\text{SCS-MP2}}(2) = a_1 E_{\uparrow\downarrow}(2) + a_2 E_{\uparrow\uparrow}(2)$$

où  $a_1$  et  $a_2$  sont des coefficients à déterminer. Un ajustement sur des énergies évaluées par des méthodes hautement corrélées, a donné :

$$a_1 = \frac{6}{5} \quad a_2 = \frac{1}{3}$$

Comme l'énergie SCS-MP2 contient déjà une grande partie de l'énergie de corrélation, lorsque l'on tient compte de la perturbation au troisième ordre  $E(3)$  [Grimme 2003b], il faut pondérer par un facteur plus petit que 1, ce qui donne l'énergie SCS-MP3 :

$$E_{\text{SCS-MP3}} = E_{\text{SCS-MP2}} + bE(3)$$

avec  $b = \frac{1}{4}$  comme valeur optimale. Cette dernière méthode donne de bons résultats pour l'étude de la thermochimie des métaux de la première rangée des métaux de transition [Hyla-Kryspin 2004] et pour les interaction non covalentes [Pitoňák 2009].

## 1.5 Les méthodes DFT

### 1.5.1 Principe

#### 1.5.1.1 Motivation

La fonction d'onde monoélectronique  $\Psi$  est un objet complexe qui dépend à la fois du spin et des coordonnées spatiales de tous les électrons. Cette fonction d'onde contient toutes les informations sur le système mais n'est pas une observable. Un objet mathématique plus simple à manipuler est la densité électronique  $\rho$  qui ne

dépend que des coordonnées dans l'espace dans le référentiel lié à la molécule.

$$\rho(\mathbf{r}) = \int d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$$

De plus, contrairement à la fonction d'onde, la densité monoélectronique est une observable. Il faut maintenant relier la densité à l'énergie.

### 1.5.1.2 Assise théorique

La première approche qui fut adoptée par Thomas [Thomas 1927] et Fermi [Fermi 1927] en 1927 est de considérer les électrons comme un gaz uniforme. La mécanique statistique permis alors d'exprimer l'énergie cinétique des électrons comme un fonctionnelle de la densité électronique. L'énergie potentielle a été prise comme égale à celle d'électrons non interagissants. L'énergie a pu ainsi être exprimée comme une fonctionnelle<sup>1</sup> de la densité. Cependant dans ce modèle, toutes les molécules sont instables, ce qui rend cette approche inutilisable en chimie théorique. D'autres améliorations ont été proposées par Slater [Slater 1974].

En 1964, Hohenberg et Kohn [Hohenberg 1964] ont donné une base théorique exacte à la théorie de la fonctionnelle de la densité. Ils ont démontré deux théorèmes importants :

- Pour tout système de particules en interaction dans un potentiel externe indépendant du temps  $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ , le potentiel  $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$  est uniquement déterminé, à une constante additive près, par la densité  $\rho_0(\mathbf{r})$  de la particule dans son état fondamental.
- Il existe une fonctionnelle universelle  $E[\rho]$  exprimant l'énergie en fonction de la densité électronique  $\rho_0(\mathbf{r})$ , valide pour tout potentiel externe  $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ . Pour chaque  $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$  particulier, l'énergie de l'état fondamental du système est la valeur qui minimise cette fonctionnelle, la densité  $\rho(\mathbf{r})$  qui lui est associée correspond à la densité exacte  $\rho_0(\mathbf{r})$  de l'état fondamental.

Ces deux théorèmes nous enseignent que la connaissance de la fonctionnelle exacte universelle nous permet de déterminer toutes les propriétés du système à partir de la densité  $\rho(\mathbf{r})$ . Il ne reste plus qu'à connaître cette fonctionnelle exacte.

Pour une molécule,

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_e[\rho(\mathbf{r})] + V_{\text{ne}}[\rho(\mathbf{r})] + V_e[\rho(\mathbf{r})]$$

où  $T_e$  est l'énergie cinétique d'électrons,  $V_{\text{ne}}$  l'énergie électrostatique d'attraction noyau-électron,  $V_e$  l'énergie de répulsion électrostatique électron-électron.

---

1. Une fonctionnelle est une fonction de fonction

### 1.5.1.3 L'Ansatz de Kohn-Sham

Kohn et Sham proposèrent d'exprimer la fonctionnelle de la densité en introduisant comme point de départ un système fictif d'électrons non interagissants dont on connaît l'expression. La fonctionnelle peut alors se réécrire :

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_{\text{ni}}[\rho(\mathbf{r})] + V_{\text{ne}}[\rho(\mathbf{r})] + V_{\text{ee}}[\rho(\mathbf{r})] + \Delta T[\rho(\mathbf{r})] + \Delta V_{\text{ee}}[\rho(\mathbf{r})]$$

où  $T_{\text{ni}}$  est l'énergie cinétique d'électrons non interagissant,  $V_{\text{ne}}$  l'énergie électrostatique d'attraction noyau-électron,  $V_{\text{ee}}$  l'énergie classique de répulsion électrostatique électron-électron,  $\Delta T$  la correction d'énergie cinétique et  $\Delta V_{\text{ee}}$  la correction d'énergie électrostatique de répulsion électron-électron. Ces deux derniers termes sont regroupés en un terme appelé fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{\text{xc}}$ .

En écrivant la fonction d'onde comme un déterminant de Slater, ces différents termes peuvent s'écrire :

$$\begin{aligned} E[\rho(\mathbf{r})] = & \sum_i \langle \phi_i | -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \phi_i \rangle - \sum_i \langle \phi_i | \sum_{A \text{ noyaux}} \frac{Z_A}{\hat{r}_{iA}} | \phi_i \rangle \\ & + \sum_i \langle \phi_i | -\frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\hat{r}_i - \hat{r}'|} d\mathbf{r}' | \phi_i \rangle + E_{\text{xc}}[\rho(\mathbf{r})] \end{aligned}$$

En utilisant le fait que pour un déterminant de Slater, la densité s'exprime sous la forme :

$$\rho = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i | \phi_i \rangle$$

le jeu d'orbital qui minimise la fonctionnelle précédente vérifie l'équation aux valeurs propres :

$$\hat{h}_i^{\text{KS}} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i$$

avec

$$\hat{h}_i^{\text{KS}} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_k^{\text{noyau}} \frac{Z_k}{|\hat{r}_i - \hat{r}_k|} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'}{|\hat{r}_i - \hat{r}'|} + \hat{V}_{\text{xc}}$$

et

$$\hat{V}_{\text{xc}} = \frac{\delta E_{\text{xc}}}{\delta \rho}$$

Les équations Kohn-Sham se résolvent comme précédemment par un processus itératif. À partir d'une densité initiale, on calcule le Hamiltonien Kohn-Sham correspondant ce qui permet de déterminer un nouveau jeu d'orbitales qui nous donne la nouvelle densité qui va servir comme densité de base jusqu'à atteindre un critère de convergence.

Même si la formulation de Kohn-Sham est exacte, la forme de la fonctionnelle d'échange-corrélation est elle inconnue. Cette fonctionnelle tient compte à la fois des effets quantiques de l'échange issu du principe de Pauli, de la corrélation électronique mais également la correction à l'énergie classique d'auto-interaction .

### 1.5.2 Les différentes méthodes DFT

Il existe une grande variété de méthodes DFT qui diffèrent par leur approximation du potentiel d'échange-corrélation. En général, la fonctionnelle est séparée en un terme d'échange et un terme de corrélation. Cependant, on ne peut pas coupler n'importe quelle fonctionnelle d'échange avec n'importe quelle fonctionnelle de corrélation. La somme doit vérifier les propriétés de la fonctionnelle d'échange corrélation. Les fonctionnelles d'échange-corrélation sont classées selon la complexité des termes de la densité électronique qui interviennent :

- L'approximation la plus simple est l'approximation de la densité locale (LDA en anglais) où la fonctionnelle d'échange corrélation est exprimée en fonction de la valeur locale de  $\rho(\mathbf{r})$ .
- Pour tenir compte des propriétés non locales de la densité, la fonctionnelle d'échange-corrélation peut être exprimée en fonction du gradient généralisé  $\frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|}{\rho^{4/3}(\mathbf{r})}$  en plus de  $\rho(\mathbf{r})$ . On parle alors de fonctionnelle GGA en anglais. Les fonctionnelles sont nommées en fonction de leur terme d'échange et de corrélation. Par exemple, la méthode BLYP réfère à la fonctionnelle d'échange B introduit par Becke [Becke 1988] en 1988 et de corrélation LYP de Lee, Yang et Parr [Lee 1988]. De nombreuses fonctionnelles d'échange et de corrélation ont été mises au point. Récemment Truhlar *et al.* ont introduit de nouvelles fonctionnelles ne séparant pas les termes d'échange et de corrélation dans l'expression de la fonctionnelle d'échange-corrélation comme la fonctionnelle N12 [Peverati 2012a]. On parle alors de fonctionnelle NGA.
- Toujours pour tenir compte des propriétés non locales de la densité, la fonctionnelle d'échange-corrélation peut être également exprimée en fonction de la densité d'énergie cinétique, en plus du gradient généralisé et de la densité locale. On parle alors de fonctionnelle méta-GGA. Citons par exemple les fonctionnelles TPSS [Tao 2003a] ou M06-L [Zhao 2006b].
- L'échange exact est de nature non locale comme la théorie Hartree-Fock. Par conséquent, pour améliorer l'évaluation de l'énergie d'échange, on peut ajouter une partie de l'énergie d'échange exact calculée comme pour Hartree-Fock. On

parle alors de fonctionnelle hybride.

$$E_{xc} = (1 - a)E_{xc}^{DFT} + aE_x^{HF}$$

Becke [Becke 1993] en 1993 a été le premier à introduire un développement en 3 paramètres :

$$E_{xc}^{B3PW91} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + bE_x^B + E_c^{LSDA} + cE_c^{PW91}$$

Ce développement a donné naissance à la fonctionnelle la plus utilisée à l'heure actuelle dans les calculs théoriques utilisant la DFT, B3LYP où PW91 a été remplacée par la fonctionnelle de corrélation LYP.

Bien entendu, des fonctionnelles hybrides peuvent être construites à partir de fonctionnelles GGA et méta-GGA. On parle alors de fonctionnelle hybride GGA comme B3LYP, de fonctionnelle hybride méta-GGA comme M06-2X [Zhao 2008b].

- La DFT traite en général bien la description des électrons d'un point de vue local mais moins bien à longue portée. Dans les fonctionnelles hybrides à séparation de portée, le terme d'échange est découpé en deux termes : un à courte portée et un à longue portée. Chacun de ses deux termes présente un pourcentage d'échange Hartree-Fock différent. Par exemple, on passe de 19 à 65 % d'échange exacte pour CAM-B3LYP [Yanai 2004]. Pour les solides, Hartree-Fock décrit très mal les interactions à longue portée, la proportion d'échange exact doit donc diminuer cette fois-ci. Il passe par exemple de 25 à 0 % pour MN12-SX [Peverati 2012d].
- Pour tenir compte cette fois des orbitales vacantes, on introduit dans les fonctionnelles double-hybrides, une partie de l'énergie pondérée MP2. Citons par exemple les fonctionnelles B2PLYP [Grimme 2006b] et mPW2PLYP [Schwabe 2006].
- Citons de manière plus anecdotique en chimie, les méthodes de l'approximation de phase aléatoire (RPA).

On représente souvent l'évolution du degré de complexité des fonctionnelles avec l'échelle de Jacob proposée par Perdew sur la Figure 1.4. L'enfer étant le monde de Hartree où les molécules n'existent pas et le paradis la précision chimique. Cependant, cela n'est pas aussi simple comme nous le verrons dans le chapitre 3.

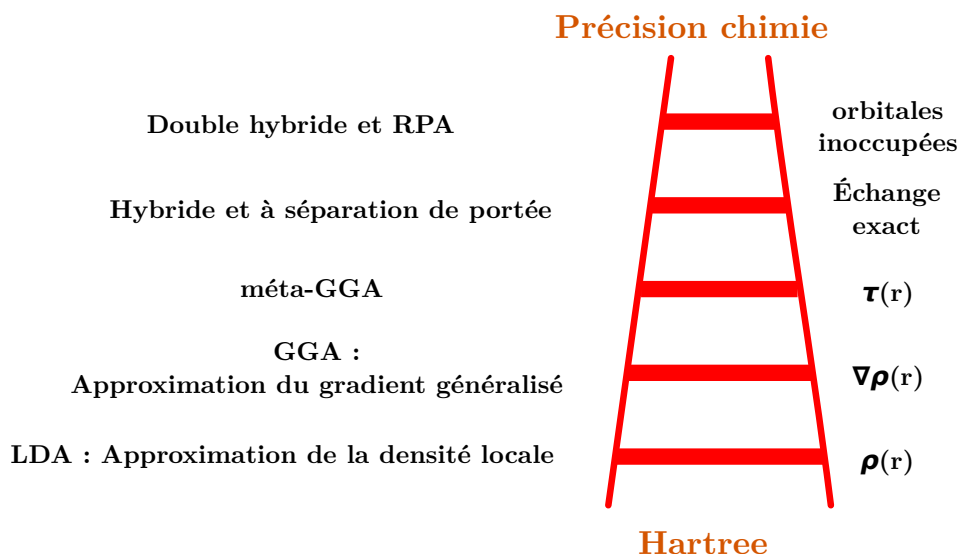


FIGURE 1.4 – Échelle de Jacob de la DFT

## 1.6 La description du solvant

Jusqu'à présent, nous avons omis le solvant qui joue un rôle très important en chimie organique. Il existe plusieurs manières de le décrire.

On peut tout d'abord traiter le solvant de manière explicite. Dans ce cas, on ajoute des molécules de solvant au système étudié et on calcule l'énergie du super-système ainsi formé. Le défaut majeur de cette approche vient du coût exponentiel de l'ajout de ces molécules. De plus, les molécules de solvant adoptent beaucoup de conformations différentes, une approche dynamique doit alors être adoptée. Pour palier ce problème, on adopte généralement une approche du type QM/MM où les molécules de solvant sont décrites en mécanique moléculaire ce qui allège fortement le temps de calcul.

Une autre approche est de traiter le solvant de manière implicite. Dans ce cas, le solvant est considéré comme un continuum diélectrique dans lequel on creuse une cavité. La cavité va modifier la densité électronique du système qui va en retour modifier la description de la cavité. On parle alors de méthode SCRF en anglais, dont une implémentation efficace est PCM. Cette méthode marche particulièrement bien dans le cas d'un solvant polaire non protique tel que l'acétonitrile dans notre cas. Dans nos calculs, nous avons utilisé PCM dans sa formulation IEF PCM présente dans Gaussian09®.





# Contexte expérimental et théorique

---

## Sommaire

<b>2.1</b>	<b>La réaction de Heck et la formation d'indole . . . . .</b>	<b>23</b>
2.1.1	La réaction de Heck . . . . .	23
2.1.2	Formation d'indole . . . . .	28
<b>2.2</b>	<b>Ouverture du furane . . . . .</b>	<b>30</b>
2.2.1	Généralités sur le furane . . . . .	30
2.2.2	Ouverture du furane par traitement acide . . . . .	31
2.2.3	Ouverture par $\text{SnCl}_2$ . . . . .	31
2.2.4	Sel de tropylium . . . . .	32
<b>2.3</b>	<b>Études théoriques de la réaction de Heck . . . . .</b>	<b>33</b>
2.3.1	Étude théorique sur la catalyse par le palladium . . . . .	33
2.3.2	Étude du mécanisme de la réaction de Heck . . . . .	35

---

## 2.1 La réaction de Heck et la formation d'indole

### 2.1.1 La réaction de Heck

#### 2.1.1.1 Contexte expérimental

La réaction de Heck-Mizoroki a été découverte indépendamment par Heck [Heck 1972] et Mizoroki [Mizoroki 1971] dans les années 70. Cette réaction est une réaction de couplage entre un halogéno-alcane ou un halogéno-aryl avec un alcène pour former un alcène substitué comme décrit dans la Figure 2.1 pour le cas des halogéno-aryl.

Le palladium est généralement introduit sous forme de sels de Pd(II) comme  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PdCl}_2$  en présence de ligands, généralement des phosphines et notamment la triphénylphosphine présentée Figure 2.2 et d'une base comme la triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$ .

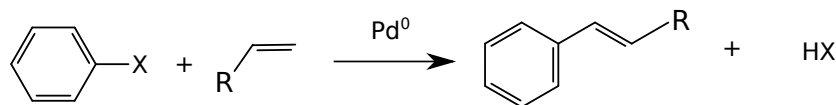


FIGURE 2.1 – Équation bilan de la réaction de Heck

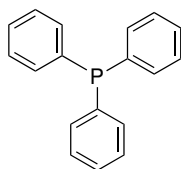


FIGURE 2.2 – Formule semi-développée de la triphénylphosphine

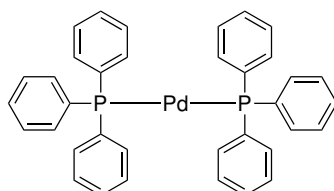


FIGURE 2.3 – Formule semi-développée de la bis(triphénylphosphine)palladium(0)

Le palladium est alors réduit par la phosphine ou par la base pour former l'espèce active qui est le palladium au degré 0 complexé par la phosphine.

Cette réaction est devenue un classique en chimie organique, notamment grâce à la grande variété de solvants aprotiques où elle peut-être utilisée mais également grâce à la grande variété de ligands que l'on peut utiliser pour augmenter la stéréosélectivité et la régiosélectivité de la réaction [Dounay 2003]. Par exemple l'utilisation de BINAP permet de contrôler la stéréosélectivité de la réaction [Sato 1992]. Heck a obtenu en 2010 le prix Nobel pour ces travaux sur cette réaction.

Cette réaction est notamment utilisée d'un point de vue industriel pour la synthèse du Naproxen® [De Vries 2001] présentée Figure 2.5. Elle est également utilisée pour la synthèse de produits naturels comme les terpènes [Ohrai 1994, Sato 1995, Tietze 1995, Ohshima 1996, Drège 2005].

#### 2.1.1.2 Mécanisme de la réaction de Heck

Le mécanisme généralement admis pour la réaction de Heck [Bäckvall 2010] est séparé en quatre étapes présentées sur la Figure 2.6 :

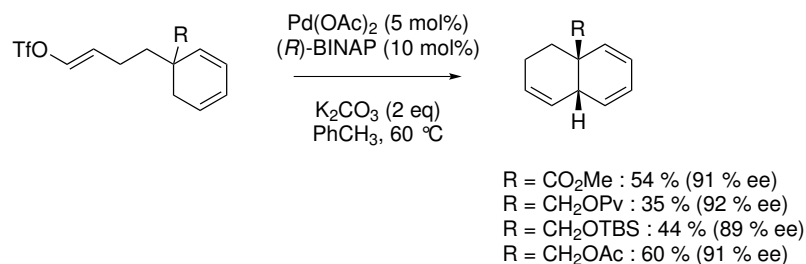


FIGURE 2.4 – Exemple de stéréosélectivité avec la réaction de Heck en utilisant un ligand chiral

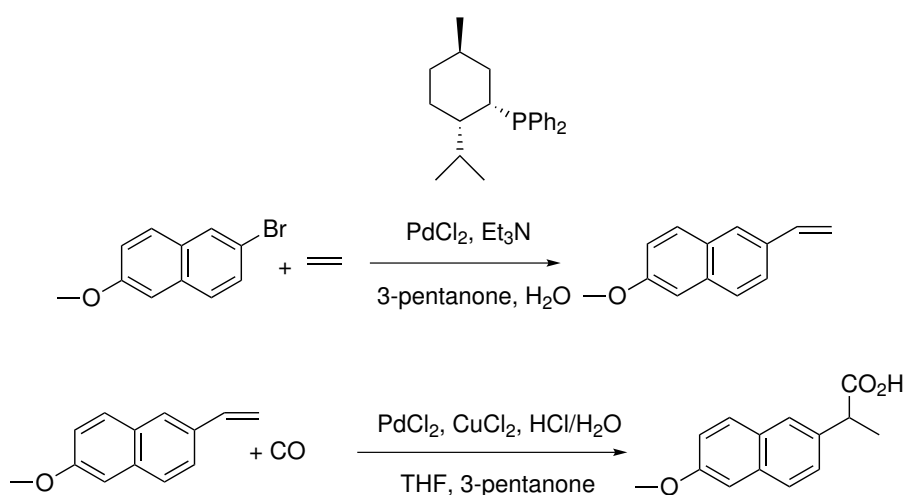


FIGURE 2.5 – Synthèse du Naproxen<sup>®</sup>

- Addition oxydante dans la liaison carbone-halogène. Il s'agit généralement de l'étape cinétique déterminante du cycle catalytique. L'ordre de réactivité de l'addition oxydante est  $\text{I} \gg \text{Br} > \text{Cl}$  [Fitton 1971] [Lan 2012].
- Complexation de l'alcène suivi de la syn-addition qui correspond à l'étape de formation de la liaison C-C. Il s'agit là de l'étape clef du mécanisme. En effet, c'est dans cette étape que se joue la régio et stéréosélectivité de la réaction.
- Rotation du palladium suivie de la  $\beta$ -élimination de l'hydrogène pour former l'alcène final.
- La dernière étape est la régénération du catalyseur par la base.

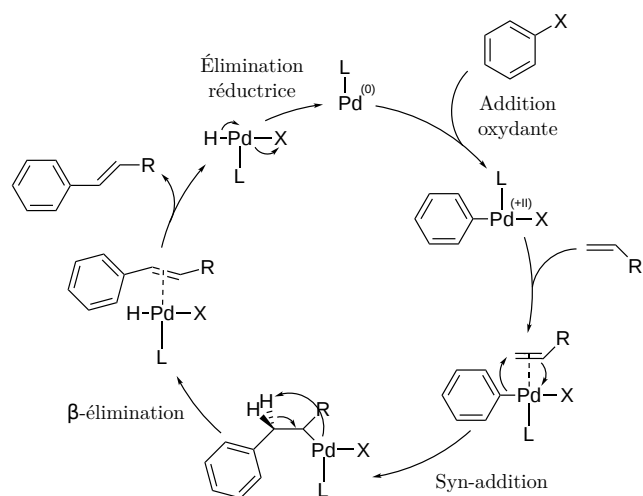


FIGURE 2.6 – Mécanisme couramment admis pour la réaction de Heck

### 2.1.1.3 Mécanismes alternatifs

Des mécanismes de types cationique (départ de l'halogénure sur le palladium remplacé par un ligand phosphine, Figure 2.7) et anionique (Figure 2.8) ont été proposés.

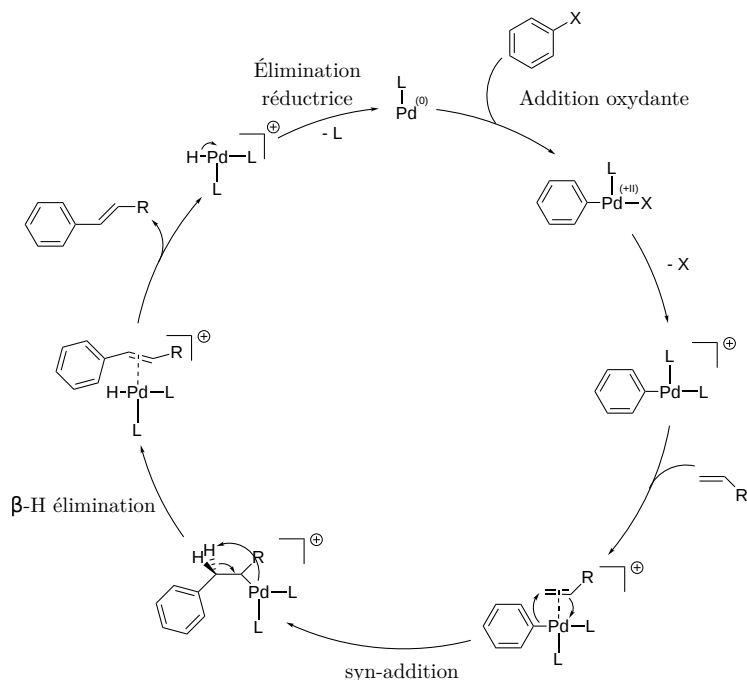


FIGURE 2.7 – Mécanisme cationique pour la réaction de Heck

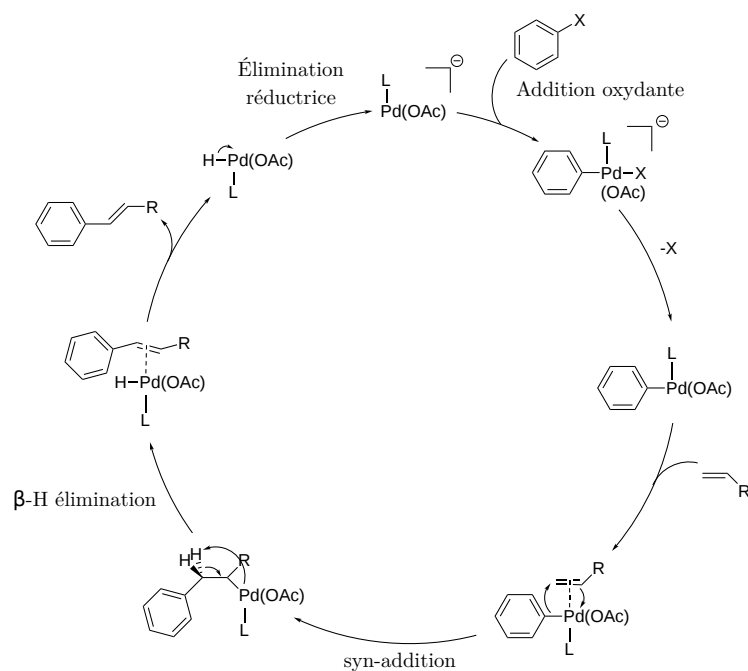


FIGURE 2.8 – Mécanisme anionique pour la réaction de Heck

D'autres mécanismes réactionnels ont été proposés pour la réaction de Heck notamment dans le cas des hétérocycles riches en électrons. Ces différents mécanismes sont représentés sur la Figure 2.9.

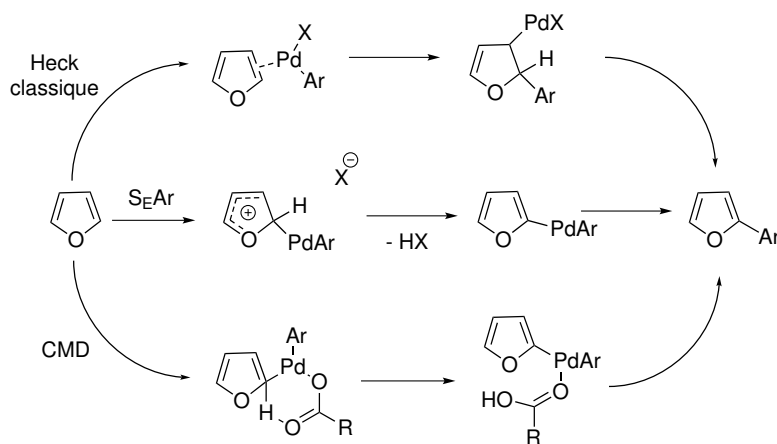


FIGURE 2.9 – Mécanismes alternatifs pour la réaction de Heck dans le cas des hétérocycles riches en électrons

Le premier mécanisme postulé est un mécanisme de type substitution électrophile aromatique ( $S_EAr$ ). Le cycle aromatique étant riche en électrons, l'attaque du cycle

aromatique sur le palladium avec départ de l'halogène est plausible. Ce mécanisme est notamment soutenu par des études de cinétique isotopique [Lane 2005].

Le deuxième mécanisme, dit mécanisme CMD pour déprotonation *via* une coordination sur le métal, est celui admis à l'heure actuel lors de l'utilisation de base de type acétate. Il fait intervenir une étape de déprotonation du cycle aromatique par le ligand acétate coordonné sur le palladium [Davies 2005]. Il a été récemment proposé pour justifier l'ouverture palladocatalysée du cyclopropane [Rousseaux 2012].

## 2.1.2 Formation d'indole

### 2.1.2.1 Généralités sur les indoles

L'indole représenté Figure 2.10 est un hétérocycle aromatique constitué d'un cycle phényle et d'un cycle pyrrole accolé. Le nom est originaire de l'indigo qui est constitué de deux noyaux indoliques.

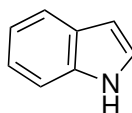


FIGURE 2.10 – Formule de l'indole

L'indole est notamment utilisé en parfumerie dans l'absolu de jasmin. Le tryptophane représenté Figure 2.11 qui est un acide aminé essentiel est également un dérivé de l'indole.

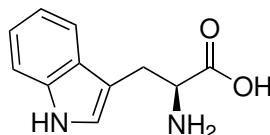


FIGURE 2.11 – Formule du tryptophane

Les dérivés indoliques sont des intermédiaires réactionnels très intéressants au vu de la grande variété de réactions auxquelles ils peuvent participer :  $S_EAr$ , Cycloaddition, substitution nucléophile ( $S_N$ ) par déprotonation de l'azote.

### 2.1.2.2 Synthèses classiques de l'indole

De nombreuses réactions de synthèses des indoles sont connues [Taber 2011]. Nous n'exposerons ici que quelques unes de ces synthèses.

- La synthèse de Reissert en 1897 présentée Figure 2.12 qui part du nitrobenzène.

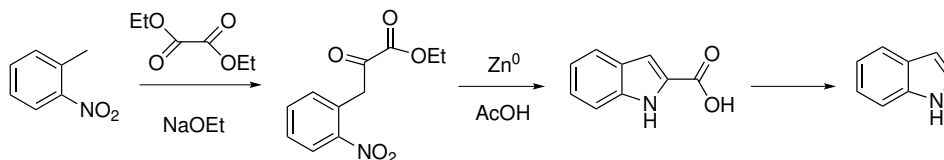


FIGURE 2.12 – Synthèse de Reissert pour la formation d'indoles

- La réaction de Fischer qui fait intervenir une hydrazine et un dérivé carbonyle.

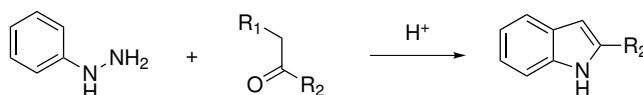


FIGURE 2.13 – Synthèse de Fischer pour la synthèse d'indoles

- La synthèse de Madelung présentée Figure 2.14 a été développée en 1912 et est basée sur la cyclisation intramoléculaire d'un N-phénylamide.

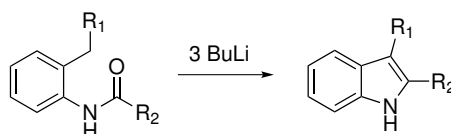


FIGURE 2.14 – Synthèse de Madelung pour la synthèse d'indoles

- Plus récemment, citons la synthèse de Leimgruber-Batcho présentée Figure 2.15 qui est très utilisée dans la chimie pharmaceutique et qui part de l'*ortho*nitrotoluène.

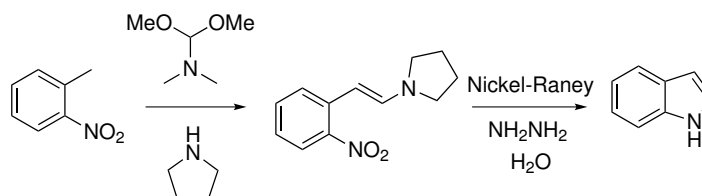


FIGURE 2.15 – Synthèse de Leimgruber-Batcho pour la synthèse d'indoles

En parallèle, de nombreuses synthèses [Cacchi 2005] ont été mises au point pour la formation d'indole pallado-catalysée, notamment par cyclisation intramoléculaire d'alcène [Hegedus 1976, Yamazaki 2002] et d'alcyne [Taylor 1985, Cacchi 1994,



Larock 1998, Larock 1991]. Notamment, la synthèse présentée Figure 2.16 à partir des dérivées de la N-allyl-2-halogéno-aniline présentée Figure 2.16 a été beaucoup utilisée d'un point de vue expérimental [Mori 1977, Odle 1980, Kasahara 1986, Larock 1987, Weinrich 2009, Yang 2013].

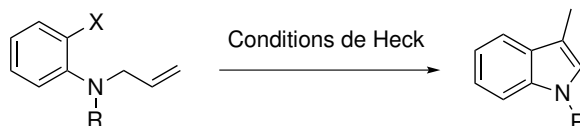


FIGURE 2.16 – Synthèse d'indole à partir de la N-allyl-2-halogéno-aniline

## 2.2 Ouverture du furane

### 2.2.1 Généralités sur le furane

Le furane est un hétérocycle aromatique comportant un atome d'oxygène dont la formule est donnée Figure 2.17. Son énergie de résonance est d'environ 68 kJ.mol<sup>-1</sup> soit deux fois moins que le benzène 150 kJ.mol<sup>-1</sup>. Il s'agit donc d'un cycle faiblement aromatique. [Gilchrist 1992]



FIGURE 2.17 – Formule du furane

L'effet mésomère donneur de l'atome d'oxygène de l'hétérocycle enrichit le cycle en électrons ce qui en fait un hétérocycle riche en électrons tout comme les autres hétérocycles aromatiques tels que le thiophène ou le pyrrole représentées Figure 2.18. Ces deux autres hétérocycles ont respectivement une énergie de résonance de 122 et 90 kJ.mol<sup>-1</sup> plus grande que celle du furane.

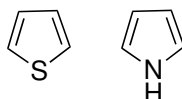


FIGURE 2.18 – Formule du thiophène (à gauche) et du pyrrole (à droite)

Le furane réagit donc avec de nombreux électrophiles ce qui conduit à son ouverture. Ces réactions d'ouverture du furane peuvent former une énone/énal, une cétone/aldéhyde ou une 1-4-dicétone- $\alpha$ - $\beta$ -insaturée [Blank 2006, Massa 2003]. Nous n'aborderons pas dans la suite toute la diversité de ces réactions mais juste quelques exemples.

### 2.2.2 Ouverture du furane par traitement acide

Le furane s'ouvre aisément en milieu acide. Cela a notamment été mis à profit pour synthétiser de nombreux indoles [Butin 2001, Butin 2007, Kuznetsov 2013]. Le bilan réactionnel est donné Figure 2.19.

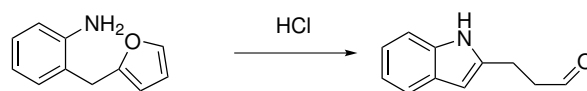


FIGURE 2.19 – Équation bilan de l'ouverture du furane en milieu acide

Le mécanisme réactionnel proposé est présenté Figure 2.20. La première étape est l'addition d'un proton sur le furane, ce qui crée un carbocation qui va être attaqué par l'azote pour former l'hétérocycle azoté. Le départ du proton va alors ouvrir le furane et enfin une isomérisation de la double liaison va former le noyau indolique.

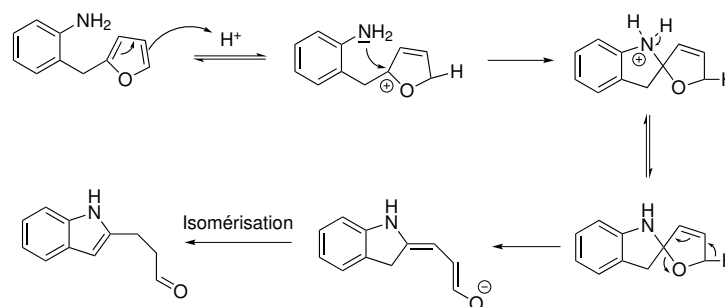


FIGURE 2.20 – Mécanisme proposé de l'ouverture du furane en milieu acide

### 2.2.3 Ouverture par $\text{SnCl}_2$

Plus récemment, la même équipe [Uchuskin 2012] a mis au point une ouverture du furane catalysée par  $\text{SnCl}_2$  selon l'équation bilan présentée Figure 2.21.

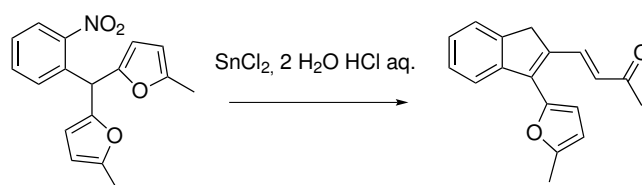
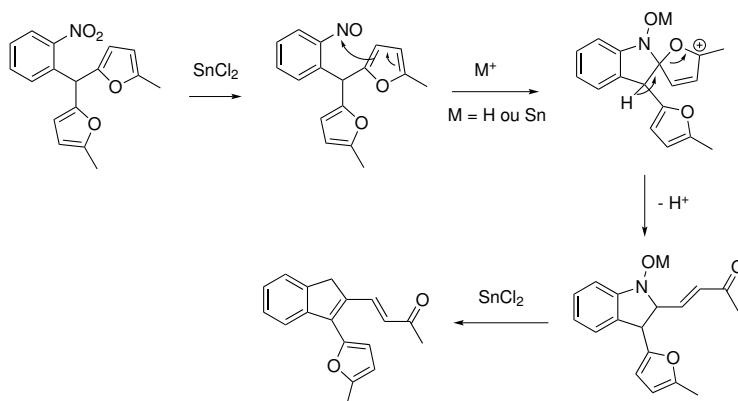


FIGURE 2.21 – Équation bilan de l'ouverture du furane catalysée par  $\text{SnCl}_2$

Le mécanisme proposé par les auteurs est présenté Figure 2.22. L'étain sert à réduire le groupement nitro en nitroso, permettant l'addition du furane sur le groupement NO. Le départ du proton entraîne l'ouverture du cycle furane.

FIGURE 2.22 – Mécanisme de l'ouverture du furane catalysée par  $\text{SnCl}_2$ 

### 2.2.4 Sel de tropylium

L'équipe de Yamamura a mis au point l'ouverture du furane en présence de sel de tropylium dont le bilan réactionnel est donné Figure 2.23. L'ion tropylium est généré par ajout de triphénylcarbénium [Yamamura 1996]. Cette réaction a été étendue à d'autres aromatiques [Yamamura 2002, Yamamura 2005].

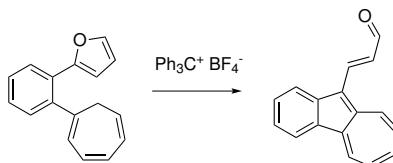


FIGURE 2.23 – Bilan réactionnel de l'ouverture du furane en présence de sel de tropylium

La première étape du mécanisme proposé par les auteurs est l'attaque du furane sur le cycle tropylium. Le départ de proton va ouvrir le cycle furane. Ce mécanisme est présenté Figure 2.24

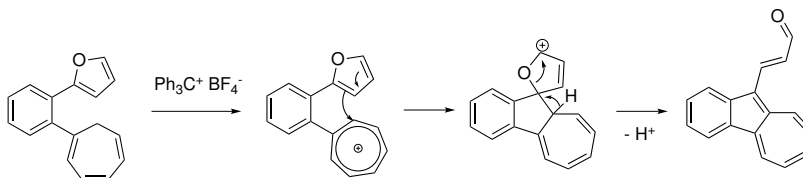


FIGURE 2.24 – Mécanisme réactionnel proposé pour l'ouverture du furane en présence de sel de tropylium

Remarquons que dans tous les mécanismes proposés, l'ouverture du furane se fait par des mécanismes cationiques faisant intervenir un cycle spiro qui s'ouvre par abstraction d'un proton.

## 2.3 Études théoriques de la réaction de Heck

Nous nous attacherons dans cette partie à décrire brièvement et de manière non exhaustive les études précédentes à ce travail en ce qui concerne le palladium et en particulier l'étude de la réaction de Heck.

### 2.3.1 Étude théorique sur la catalyse par le palladium

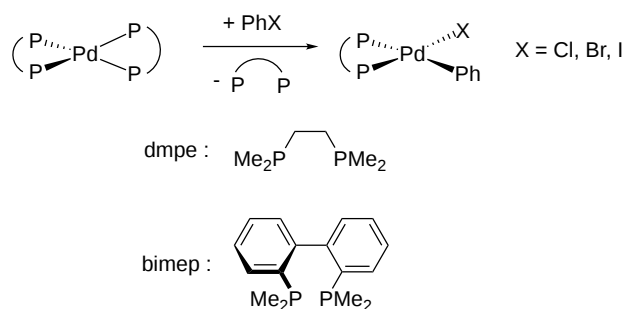
#### 2.3.1.1 Généralité

Le palladium a été abondamment étudié d'un point de vue théorique, notamment sur les nanoparticules de palladium ([Viñes 2007, Duca 2007, Pacchioni 1987, Blomberg 1992, Cabria 2010, Efremenko 1998, Nava 2003]) ou sur la chimie de la surface du palladium métallique ([Anderson 1985, Minot 1990, Gravil 1999, Nakatsuji 1987, Chen 2010, García-Mota 2011]). Nous ne parlerons pas plus de ces aspects de la chimie du palladium pour se concentrer dans la suite sur la chimie organométallique du palladium [Dedieu 2000]. Le choix de la fonctionnelle pour ces études sera discuté plus en détail dans le chapitre suivant. Pour une revue complète sur l'utilisation des méthodes DFT pour les métaux de transition, je vous invite à lire la revue de C. J. Cramer et D. G. Truhlar [Cramer 2009]. Des revues récentes sur l'étude théorique de l'utilisation du palladium dans les réactions de cross-coupling sont disponibles [Xue 2010, García-Melchor 2013]. Nous n'aborderons pas plus en détail l'étape de transmétallation pour nous intéresser à l'étape d'addition oxydante. En effet, l'étape d'addition oxydante des liaisons C-H, C-C ou C-X (X = halogène) constitue la première étape commune aux réactions organométalliques impliquant le palladium. Elle a d'abord été étudiée au niveau CI [Low 1986] et plus récemment au niveau DFT. Nous ne nous intéresserons dans la suite qu'aux études théoriques sur l'étape d'addition oxydante.

#### 2.3.1.2 Études de l'influence du solvant sur l'addition oxydante

Senn et Ziegler ont notamment étudié la thermodynamique de la réaction d'addition oxydante dans la liaison carbone-halogène des aryles [Senn 2004] (Figure 2.25) à partir du palladium coordonné par des diphosphines dmpe et bimep.

Cette étude montre l'importance du traitement du solvant, notamment par l'utilisation d'un continuum diélectrique, pour l'étape d'addition oxydante. En effet, la prise en compte du solvant rend cette étape plus favorable d'un point de vue énergétique, l'étape **1-Cl-dmpe**  $\rightarrow$  **4-Cl-dmpe** étant défavorable énergétiquement en phase gaz (+16 kcal.mol<sup>-1</sup>) alors qu'elle devient favorable en tenant compte du THF comme solvant (-45 kcal.mol<sup>-1</sup>). Cet effet se voit également pour les

FIGURE 2.25 – Réaction d'insertion oxydante étudiée par Ziegler *et al.*.

autres halogènes considérés (Br et I). L'effet du solvant sur l'étape d'insertion oxydante a été plus récemment étudié d'un point de vue théorique par Proutiere *et al.* [Proutiere 2011] (Figure 2.26).

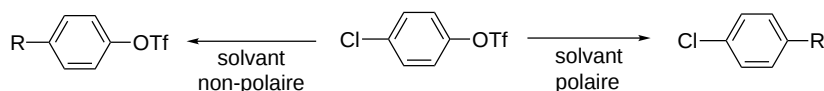


FIGURE 2.26 – Effet du solvant sur la régiosélectivité de la réaction de Heck

Cette étude suggère que la polarité du solvant joue un rôle important dans la régiosélectivité et la nature de l'espèce active lors de l'addition oxydante. En particulier, pour les solvants polaires, l'espèce active serait l'espèce anionique comme suggéré par des études expérimentales par Amatore et Jutand [Amatore 1991, Amatore 2000, Kozuch 2004]

### 2.3.1.3 Étude de l'influence des ligands phosphines sur l'étape d'insertion oxydante

L'importance de l'environnement du palladium lors de l'étape d'insertion oxydante a été étudiée par Ahlquist *et al.* [Ahlquist 2006] (Figure 2.27).

Cette étude, menée au niveau B3LYP, montre que la réaction d'addition oxydante avec un palladium coordonné à deux phosphines est plus lente que celle avec un palladium monocoordonné à un phosphine. D'autres études plus récentes ont confirmé que l'insertion oxydante est plus favorable avec un seul ligand que deux ligands phosphines pour différents halogènes [Lam 2007], pour plusieurs ligands phosphines différents [Li 2008] ou lors de l'étude de l'insertion oxydante pour  $\text{CH}_3\text{Br}$  [Besora 2011]. Le passage par une monophosphine est également conforté par des études expérimentales de cinétique [Barrios-Landeros 2005]. L'étude théorique du mécanisme complet de la réaction de Heck par Hall *et al.* confirme le passage par un complexe monophosphine lors de l'étape d'addition oxydante

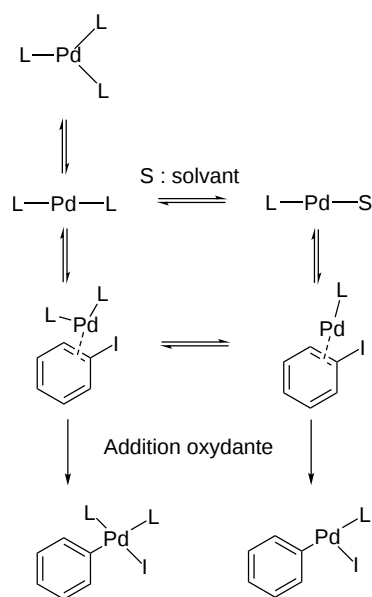


FIGURE 2.27 – Étude de l'influence du nombre de ligands portés par le palladium pour l'insertion oxydante

[Surawatanawong 2008]. Cette étude montre également que l'étape d'insertion oxydante se fait dans le cas d'une réaction intermoléculaire sans complexation de l'oléfine sur le palladium.

Van Zeist et Bickelhaupt [van Zeist 2011] ont étudié l'influence de l'angle de pincement  $\widehat{\text{PPdP}}$  sur l'étape d'insertion oxydante pour les ligands phosphines bidentates.

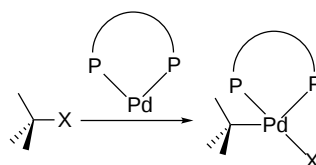


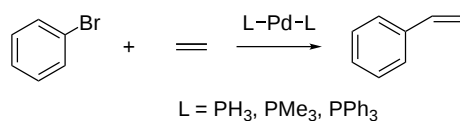
FIGURE 2.28 – Étude de l'influence de l'angle de pincement sur l'addition oxydante

Cette étude montre que plus l'angle de pincement est faible, plus la réaction d'insertion oxydante est rapide.

### 2.3.2 Étude du mécanisme de la réaction de Heck

Comme nous l'avons mentionné plus haut, l'étude complète du mécanisme de la réaction de Heck dans le cas de la réaction représentée Figure 2.29 a été effectuée par Hall *et al.* [Surawatanawong 2008].

Dans cette étude, les auteurs ont comparé les chemins « neutre » et cationique

FIGURE 2.29 – Réaction de Heck étudiée par Hall *et al.*

pour la réaction de Heck (*cf.* §2.1.1.3). Ils en conclurent que même en tenant compte du solvant en utilisant un PCM, le chemin neutre reste le chemin le plus favorable pour la réaction de Heck. Nous ne nous intéresserons dans la suite qu'aux études théoriques portant sur la régiosélectivité de la réaction de Heck. L'énantiosélectivité de la réaction de Heck a également été étudiée d'un point de vue théorique [Henriksen 2008, Dang 2014, Xu 2014].

Lors de l'étape de réaction de syn-addition, deux produits peuvent être formés suivant la position de l'alcène qui réagit, comme présenté sur la Figure 2.30.

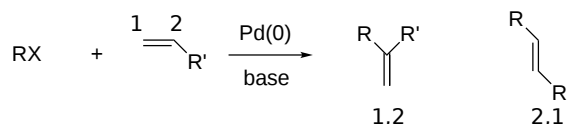
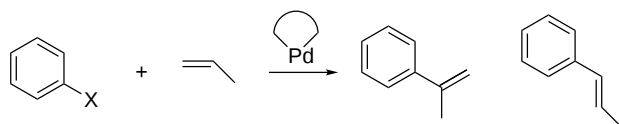


FIGURE 2.30 – Régiosélectivité de la réaction de Heck.

Von Schenck *et al.* [von Schenck 2003] ont étudié l'influence du ligand sur la réaction de syn-addition du propène pour la réaction donnée Figure 2.31.

FIGURE 2.31 – Régiosélectivité étudiée par Von Schenck *et al.*

Les auteurs ont pu distinguer deux types de comportements suivant l'environnement électronique du métal. Pour un système où le métal est déficitaire, la régiosélectivité sera gouvernée par l'addition de l'alcène sur le palladium. On va donc former une liaison entre le carbone le plus substitué et le métal, comme pour une addition du type Markovnikov. Par contre, pour un système où le métal est riche en électron (comme par exemple les complexes neutres), c'est l'attaque du phényle sur l'alcène qui va gouverner la régiosélectivité comme dans une addition du type anti-Markovnikov. L'étude des effets stériques sur la régiosélectivité montre que les ligands encombrant favorisent l'addition de type 1,2. Cet effet stérique a permis récemment d'observer une inversion de la régiosélectivité dans le cas de l'acrylate avec formation du produit 1,2 au lieu du produit 2,1 attendu (Figure 2.32) [Wucher 2011].

Les auteurs ont rationalisé ce résultat par une étude théorique au niveau DFT en utilisant la fonctionnelle BP86.

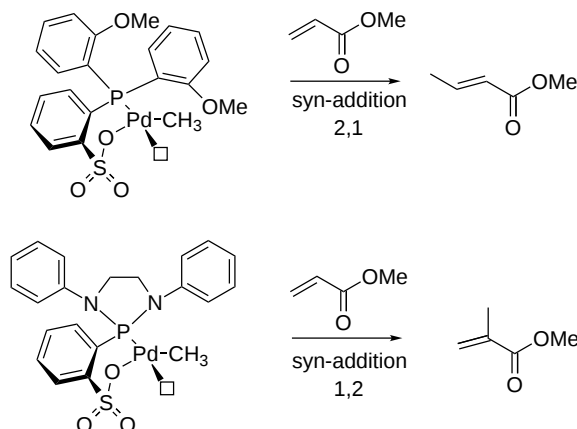


FIGURE 2.32 – Régiosélectivité de la réaction de Heck pour l'acrylate. Les carrés symbolisent l'acrylate.

La régiosélectivité de la réaction de Heck en faisant varier cette fois-ci non pas les ligands mais la substitution de l'alcène a également été étudiée au niveau DFT pour les chemins « neutre » et cationique [Deeth 2004].

Lors d'une réaction de Heck intramoléculaire, l'étape de syn-addition forme un cycle. Suivant la régiosélectivité de l'étape, on parle de cycle *exo* lorsque un seul des deux carbones de l'oléfine initiale est contenu dans le cycle formé et de cycle *endo* lorsque les deux carbones sont contenus dans le cycle (Figure 2.33).

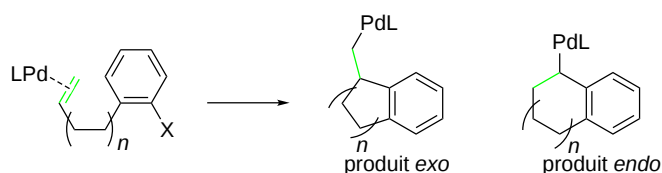


FIGURE 2.33 – Régiosélectivité *endo/exo* pour la réaction de Heck intramoléculaire



Ziegler *et al.* [Balcells 2004] ont étudié la régiosélectivité de réaction de Heck intramoléculaire en cascade pour un polyène (Figure 2.34).

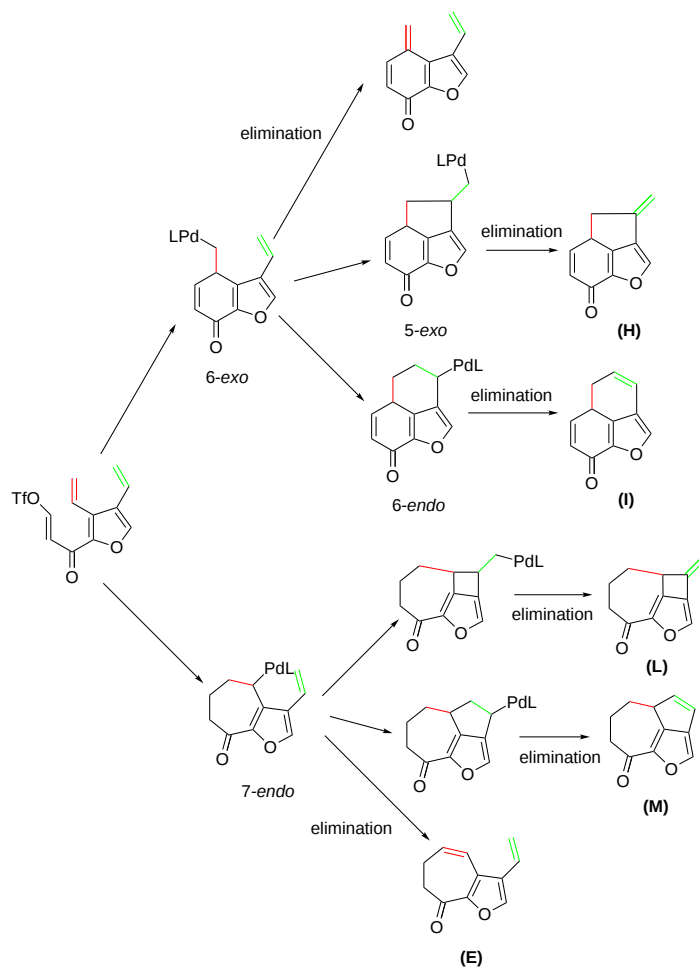


FIGURE 2.34 – Différents produits possibles pour la réaction de Heck du polyène étudié par Ziegler *et al.*

Leur étude menée au niveau DFT montre que la première syn-addition se fait préférentiellement en *exo* même si la formation du produit *endo* est proche en énergie d'un point de vue thermodynamique. La seconde syn-addition se fait elle en *endo* d'un point de vue thermodynamique et cinétique à cause de la contrainte stérique. Ces résultats théoriques sont en accord avec l'observation des produits **E** et **I** expérimentalement.

# Du bon choix de la fonctionnelle ou pourquoi commencer par utiliser B3LYP n'est pas le meilleur moyen de se faire une idée d'un mécanisme.

---

## Sommaire

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b>Approche adoptée</b>	<b>41</b>
3.2.1	Systèmes étudiés	41
3.2.2	Logiciel de calcul utilisé	42
3.2.3	Structures	45
<b>3.3</b>	<b>Systèmes modèles</b>	<b>46</b>
3.3.1	Effet de la dispersion	48
3.3.2	Fonctionnelles LDA, GGA, NGA et méta-GGA	49
3.3.3	Fonctionnelles hybrides	49
3.3.4	Le cas des fonctionnelles LYP	50
3.3.5	Fonctionnelles double-hybrides et méthodes <i>ab initio</i>	51
<b>3.4</b>	<b>Systèmes réels</b>	<b>52</b>
3.4.1	Géométries de complexes et énergies	52
3.4.2	État de transition d'interconversion	56
<b>3.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>57</b>

## 3.1 Introduction

Nous allons exposer dans ce chapitre, le choix de la méthode de calcul pour modéliser les réactions impliquant à la fois un azote et un palladium. Pendant

ces dernières décennies, la DFT a été utilisé pour modéliser les réactions de chimie organique et organométallique [Dedieu 2000, Ziegler 2005, Balcells 2010, García-Melchor 2013, Cramer 2009, Tsuji 2005]. Cependant, les fonctionnelles de type GGA, comme BP86 [Becke 1988, Perdew 1986], sont toujours utilisées pour modéliser la chimie des éléments de transition tardif [Deubel 2002a, Deubel 2002b, Ziegler 2005]<sup>1</sup>. Le choix d'une bonne fonctionnelle pour décrire les réactions organométalliques n'est pas chose aisée étant donné que la plupart des bancs d'essais, qui servent de tests à ces fonctionnelles, contiennent principalement des réactions et des systèmes organiques. Par exemple, sur les 345 réactions du banc d'essais BCC345 de Truhlar *et al.*, seulement 23 concernent les métaux de transition, et une seule implique le palladium [Peverati 2012b].

Pour choisir notre fonctionnelle, nous avons sélectionné la réaction de Heck intramoléculaire de la N-allyl-2-iodo-aniline qui sera étudiée dans le chapitre suivant (Figure 3.1). Dans toutes les réactions que nous avons étudiées, la molécule organique présente deux sites de complexation différents pour le palladium : un alcène et une amine. Nous avons donc comparé les deux complexes issus de l'étape d'addition oxydante. Même si des études menées au niveau BP86 montrent que le

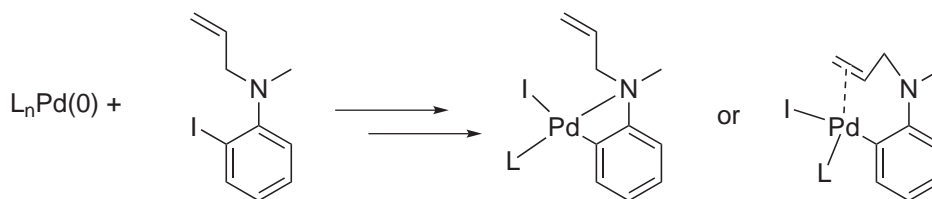


FIGURE 3.1 – Addition oxydante du palladium pour la molécule de N-allyl-2-iodo-aniline

complexe avec l'oléfine est plus stable [Deubel 2002a, Deubel 2002b], des études récentes au niveau B3LYP proposent des mécanismes passant par un complexe avec l'azote [Fernández 2011, Solé 2012].

Nous avons mené notre étude sur un large éventail de fonctionnelles, y compris les plus récentes comme les fonctionnelles de Minnesota de Truhlar *et al.* comme les familles M11 et N12. Nous nous sommes également concentré sur les fonctionnelles de la famille LYP comme B3LYP [Stephens 1994]. En effet, malgré ses défauts [Chéron 2012, Gadzhiev 2009, Gadzhiev 2011, Gadzhiev 2012, Lu 2013], elle reste la fonctionnelle la plus utilisée [Sousa 2007, Lai 2012]<sup>2</sup>

1. Notons par ailleurs que d'après une analyse menée sur ISI Web of Science, la fonctionnelle BP86 est utilisée dans 8 % des articles concernant les métaux de transition tardif et seulement 2 % si on ne tient compte que de ceux qui concernent la DFT en général.

2. Le nom de chaque fonctionnelle utilisée dans ce chapitre a été cherché dans les titres et

Son efficience pour les métaux de transition tardif reste indéterminée : alors que beaucoup d’auteurs ont montré que son comportement était mauvais [Ikeda 2007, Averkiev 2010], elle a été recommandé soit dans sa version corrigée de la dispersion B3LYP-D3 [Steinmetz 2013] soit dans sa version originale [Lai 2012].

## 3.2 Approche adoptée

### 3.2.1 Systèmes étudiés

Afin de pouvoir avoir une référence théorique fiable, nous avons décidé de nous concentrer sur deux systèmes modèles assez petits pour pouvoir mener des calculs du type CCSD(T) avec une base assez étendue. Ces deux molécules modèles sont représentées sur la Figure 3.2 et permettent d’avoir une idée de la liaison entre le Pd(II) et un azote (molécule d’ammoniac  $\text{NH}_3$ ) et une oléfine (molécule d’éthylène  $\text{C}_2\text{H}_4$ ).

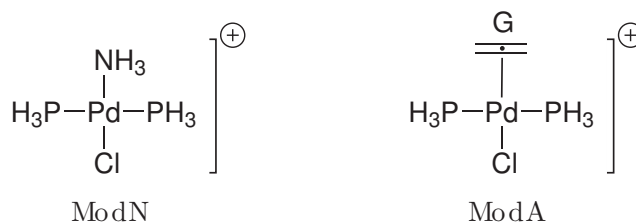
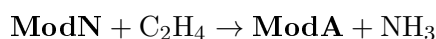


FIGURE 3.2 – Model systems

Afin de pouvoir comparer les géométries entre elles, on définit le centre de masse de l’alcène noté G (*cf.* Figure 3.2). La différence entre la distance Pd-G et Pd-N sera notée  $\Delta d$ . On notera dans la suite pour simplifier,  $\Delta E$  la différence d’énergie entre le complexe palladium-alcène (noté **ModA**) et le complexe palladium-azote (noté **ModN**).  $\Delta E$  correspond ainsi à l’énergie de la réaction :



Ainsi, une valeur négative de  $\Delta E$  indiquera que le complexe ammine est plus stable que le complexe avec l’alcène et inversement.

---

abstracts de ISI Web of Science pour les articles publiés durant la période 2008-2013. Selon ces données, B3LYP représente encore plus de 50 % des articles. Cela reste vrai même lorsqu’on se limite aux articles concernant les métaux de transition tardif.

### 3.2.2 Logiciel de calcul utilisé

En comparant les calculs au niveau MP2 entre les logiciels Molpro<sup>®</sup> et Gaussian09<sup>®</sup> rev. A02. [Frisch] avec la même base aug-cc-pVTZ pp, nous avons pu constater que ces deux logiciels ne donnaient pas la même énergie, ni le même  $\Delta E$ . Nous avons donc décidé de reprendre tous les calculs avec la version rev. D01 de Gaussian09<sup>®</sup> qui donne les mêmes énergies que Molpro<sup>®</sup> pour les méthodes post-HF.

#### 3.2.2.1 Méthodes utilisées

Nous avons comparé un large éventail de méthodes :

- des méthodes *ab initio* : Hartree-Fock (HF), MP2[Møller 1934], MP3[Møller 1934], MP2.5[Sedlak 2013], SCS-MP2[Antony 2007, Takatani 2007], SCS-MP3[Grimme 2003c] et CCSD(T)[Purvis III 1982, Raghavachari 1989] ;
- des méthodes DFT : LDA [Hohenberg 1964, Vosko 1980], des fonctionnelles GGA (PBE [Perdew 1996], OPBE [Handy 2001, Perdew 1996], OLYP [Handy 2001, Lee 1988], BP86 [Becke 1988, Perdew 1986], PW91 [Perdew 1992], BLYP [Becke 1988, Lee 1988], HCTH|407 [Boese 2001], SOGGA11 [Peverati 2011c]), la fonctionnelle NGA N12 [Peverati 2012a], les fonctionnelles GGA corrigées de la dispersion en utilisant D2 [Grimme 2006a] (B97D, BP86-D2) ou D3 [Grimme 2011] (B97D3, BLYPD3, BP86D3) de Grimme, les fonctionnelles méta-GGA (TPSS [Tao 2003a], M06-L [Zhao 2006c, Zhao 2008a], M11-L [Peverati 2012c],  $\tau$ -HCTH), méta-NGA (MN12-L) [Peverati 2012b], hybride GGA (O3LYP [Cohen 2001],  $\tau$ -HCTH-hyb [Boese 2002], B3LYP [Stephens 1994, Becke 1988, Lee 1988], Rev-B3LYP [Lu 2013], B3PW91 [Becke 1993, Becke 1988, Perdew 1992], B3P86 [Becke 1993, Becke 1988, Perdew 1986], mPW3PBE [Adamo 1998, Perdew 1996], B97-1 [Hamprecht 1998], B97-2 [Wilson 2001], X3LYP [Xu 2004], B98 [Becke 1997, Schmider 1998], APF [Austin 2012], PBE0 [Adamo 1999], mPW1LYP [Adamo 1998, Lee 1988], mPW1PBE [Adamo 1998, Perdew 1996], SOGGA11-X [Peverati 2011a], BH&H [Vosko 1980, Lee 1988]<sup>3</sup>, BH&HLYP [Becke 1988, Lee 1988]<sup>4</sup>), ainsi que leur version corrigée de la dispersion (APFD [Austin 2012], B3LYP-D3 [Grimme 2011], B3PW91-D3 [Grimme 2011]), hybride-méta-GGA (TPSSh [Tao 2003b], M06 [Zhao 2008b, Zhao 2008a], B1B95 [Becke 1996], mPW1B95

3. Cela correspond à :  $0.5E_X^{HF} + 0.5E_X^{LSDA} + E_C^{LYP}$ .

4. Cela correspond à :  $0.5E_X^{HF} + 0.5E_X^{LSDA} + 0.5\Delta E_X^{B88} + E_C^{LYP}$ .

[Zhao 2004], BMK [Boese 2004], M06-2X [Zhao 2008b, Zhao 2008a], M06-HF [Zhao 2006a, Zhao 2008a]), hybride à séparation de portée ( $\omega$ B97 [Chai 2008],  $\omega$ B97X [Chai 2008],  $\omega$ B97XD [?], M11 [Peverati 2011b], HISS-bPBE [Henderson 2008], HSE06 [Henderson 2009], N12-SX [Peverati 2012d], MN12-SX [Peverati 2012d], CAM-B3LYP [Yanai 2004], LC-BLYP, LC-PBE, LC- $\omega$ PBE, LC-BP86 [Iikura 2001]), et finalement les doubles hybrides B2PLYP [Grimme 2006b], mPW2PLYP [Schwabe 2006] et B2GP-PLYP [Karton 2008] ainsi que B2PLYP-D3 [Goerigk 2011] incluant la dispersion.

### 3.2.2.2 Bases choisies

Pour les calculs *ab initio* ainsi que pour les méthodes double hybrides, les bases aug-cc-pVTZ pour les atomes C, N, H et Cl et aug-cc-pVTZ-PP pour le Pd [Peterson 2007] et I [Peterson 2006] ont été choisies. Dans la suite cette base sera notée pour simplifier aVTZ. Pour les calculs DFT, la base 6-311++G(2d,p) a été choisi pour les atomes C, N et H. La base LANL2TZ(f) a été utilisée pour l'atome Pd [Hay 1985b, Ehlers 1993, Roy 2008], la base LANL08(d) pour les atomes P, Cl et I avec leurs pseudo-potentiels associés [Roy 2008, Check 2001]. On notera dans la suite cette base BS1. Ces bases ont été prises sur le site EMSL Basis Set Exchange [Feller 1996, Schuchardt 2007].

Des études antérieures ont montré que les complexes de métaux de transition, même avec de larges bases comme aVTZ, présentent une erreur de superposition des bases (BSSE) non négligeable pour les méthodes *ab initio* [de Jong 2004, de Jong 2006, Averkiev 2010]. Nous avons calculé à l'aide de la méthode de contre-poids une BSSE de 3,0 kcal.mol<sup>-1</sup> au niveau MP2/aVTZ pour le complexe **ModA** et de 1,8 kcal.mol<sup>-1</sup> pour le complexe ammine **ModN**. L'effet de la BSSE sur le  $\Delta E$  est donc d'après ces calculs non négligeable. Cependant, il est bien connu que cette méthode surestime la correction de BSSE [Halkier 1999, Averkiev 2010]. Pour avoir une meilleure estimation de l'effet de la troncature de la base sur l'énergie de complexation, nous avons mené des calculs MP2 sur les géométries optimisées au niveau B2PLYP/aVTZ de **ModA** et **ModN** avec la base aug-cc-pVTZ, aug-cc-pVQZ (noté aVQZ) and aug-cc-pV5Z (noté aV5Z) et leur pseudo-potentiels associés. les résultats sont rassemblés dans les Tables 3.1 et 3.2.

Nous avons ensuite effectué une régression d'ordre 3 pour obtenir l'énergie de complexation. Ainsi, pour l'alcène l'énergie de complexation passe de -45,5 kcal.mol<sup>-1</sup> (aVTZ) à -45,3 kcal.mol<sup>-1</sup> (aVQZ) et -45,2 kcal.mol<sup>-1</sup> (aV5Z). De même, pour l'ammoniac l'énergie de complexation passe de -45,2 kcal.mol<sup>-1</sup> (aVTZ) à -45,4 kcal.mol<sup>-1</sup> (aVQZ) et -45,4 kcal.mol<sup>-1</sup> (aV5Z). Cela montre bien

$d(\text{Pd} - \text{C})$ (Å)	2,00	2,05	2,10	2,15	2,20	2,25	2,30	2,35
MP2/aVTZ	-42,9	-44,8	-45,5	-45,3	-44,3	-43,0	-41,3	-39,4
MP2/aVQZ	-42,9	-44,7	-45,3	-45,0	-44,1	-42,7	-41,0	-39,0
MP2/aV5Z	-42,8	-44,6	-45,2	-44,9	-44,0	-42,6	-40,9	-38,9

TABLE 3.1 – Énergies de complexation ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ) pour **ModA** en fonction de la distance  $d(\text{Pd} - \text{C})$

$d(\text{Pd} - \text{N})$ (Å)	1,90	1,95	2,00	2,05	2,10	2,15	2,20
MP2/aVTZ	-42,2	-44,3	-45,2	-45,3	-44,6	-43,4	-41,8
MP2/aVQZ	-42,5	-44,6	-45,4	-45,4	-44,7	-43,4	-41,8
MP2/aV5Z	-42,5	-44,5	-45,4	-45,4	-44,6	-43,4	-41,7

TABLE 3.2 – Énergies de complexation ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ) pour **ModN** en fonction de la distance  $d(\text{Pd} - \text{N})$

que la BSSE estimée par la méthode des contreponds est surestimée. Nous ne tiendrons donc pas compte, sauf indication contraire, de la BSSE dans la suite pour les méthodes *ab initio*.

L'énergie à base complète MP2/CBS a été extrapolée en utilisant les valeurs obtenues avec les bases aVQZ/aV5Z. On peut alors estimer la valeur d'énergie de complexation au niveau CCSD(T)/CBS en utilisant la formule [Halkier 1999, Jurečka 2002] :

$$E[\text{CCSD(T)/CBS}] = E[\text{CCSD(T)/aVTZ}] - E[\text{MP2/aVTZ}] + E[\text{MP2/CBS}]$$

Cela conduit après extrapolation à un  $\Delta E = -9,26 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , qui est à comparer avec la valeur au niveau CCSD(T)/aVTZ de  $\Delta E = -8,77 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Il a été montré précédemment que l'effet de base au niveau CCSD(T) peut dévier d'approximativement  $0,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  par rapport à celui au niveau MP2 [de Jong 2004, de Jong 2006]. C'est pourquoi, nous avons choisi dans notre étude, une énergie de référence comme la moyenne entre les valeurs  $E[\text{CCSD(T)/CBS}]$  et  $E[\text{CCSD(T)/aVTZ}]$  avec une barre de tolérance de  $\pm 1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$  :

$$\Delta E = -9,0 \pm 1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

Cette barre de tolérance correspond à l'exactitude chimique ( $1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) à laquelle on ajoute  $0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour la prise en compte des effets de base.

La valeur de référence pour la distance est celle obtenue en CCSD(T)/aVTZ

avec une marge d'erreur de  $\pm 2,5$  pm qui tient compte des erreurs d'extrapolation :

$$\Delta d = 3,1 \pm 2,5 \text{ pm}$$

D'un autre côté pour les fonctionnelles, avec la base utilisée BS1, la BSSE est plus petite. Au niveau B3LYP, elle vaut  $1,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour le complexe alcène et  $1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour le complexe ammine. Cela conduit à une correction de seulement  $0,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  sur le  $\Delta E$ . Les valeurs calculées pour quelques autres fonctionnelles sont données Table 3.3.

Fonctionnelle Base	BP86 BS1	TPSS BS1	MN12-L BS1	HSE06 BS1	B2PLYP BS1	B2PLYP aVTZ
BSSE <b>ModA</b>	1,9	2,1	2,8	2,2	5,1	1,0
BSSE <b>ModN</b>	1,6	1,7	2,0	1,8	3,7	0,6
$\Delta$ BSSE	0,3	0,4	0,8	0,4	1,5	0,4

TABLE 3.3 – Valeur calculée de la BSSE pour **ModA** et **ModN** pour différentes fonctionnelles

Pour toutes les fonctionnelles, la BSSE est bien de l'ordre de  $0,3\text{-}0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Remarquons tout de même le cas particulier de la fonctionnelle de Minnesota MN12-L qui présente une plus grande BSSE que les autres fonctionnelle, comme cela a déjà été observé auparavant [Mardirossian 2013]. Remarquons également, que pour toutes les fonctionnelles, la prise en compte de la BSSE tend à diminuer  $\Delta E$ . Sauf indications contraires, les fonctionnelles ne seront pas corrigées de la BSSE. La BSSE dans le cas de B2PLYP est importante avec la base BS1, nous avons donc choisi de mener les calculs impliquant des fonctionnelles double-hybrides avec comme base aVTZ.

Comme nous le verrons plus tard, pour la molécule cible, la référence sera prise au niveau B2PLYP/aVTZ avec un calcul simple point mené au niveau SCS-MP3/aVTZ pour vérification.

### 3.2.3 Structures

Toutes les géométries sont optimisées par la méthode des gradients analytiques pour les méthodes DFT et HF. Pour les autres méthodes (MP2.5, MP3, SCS-MP2, SCS-MP3 et CCSD(T)), des calculs simples points ont été effectués sur les géométries B2PLYP/aVTZ à différentes distances Pd-N ou Pd-G. Cela nous permet d'extrapoler la distance optimale pour ces méthodes.

Pour tous les calculs, un calcul de fréquence a été mené pour vérifier qu'une seule fréquence imaginaire pure a été obtenue pour les états de transition. Les effets



de solvant ont été pris en compte en utilisant un continuum polarisable comme implémenté dans Gaussian09® pour l'acétonitrile.

### 3.3 Systèmes modèles

Une manière facile de représenter les performances des méthodes à la fois sur l'énergie et sur la géométrie est de tracer l'évolution de  $\Delta d$  en fonction de la différence d'énergie de complexation  $\Delta E$ , comme cela est présenté sur la Figure 3.3. Les valeurs obtenues pour chaque fonctionnelle sont reportées Annexe B.

Pour chaque interaction (Pd-N ou Pd-éthylène), l'énergie de complexation décroît en valeur absolue lorsque la distance augmente. Par conséquent, une diminution de  $\Delta E$  est lié en général à un accroissement de  $\Delta d$ .

Deux méthodes ne figurent pas sur la Figure 3.3 : HF et MP2. Dans la méthode non corrélée HF, la partie non-covalente de l'interaction palladium-alcène n'est pas décrite et donc la molécule d'éthylène est à peine complexée sur l'atome de palladium. C'est pourquoi, on observe un  $\Delta E$  très négatif ( $-18,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), et une différence de distance très grande : la distance Pd-G vaut  $2,33\text{\AA}$  comparée à la distance de référence au niveau CCSD(T)/aVTZ de  $2,09\text{\AA}$ . À l'opposé se trouve la méthode MP2, qui surestime l'énergie de complexation entre l'alcène et le palladium par rapport à la complexation de l'amine [Sedlak 2013, Gráfová 2010], ce qui conduit à une différence d'énergie  $\Delta E = 0,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et une différence de distance négative  $\Delta d = -2,8 \text{ pm}$ . Même avec une base comme aV5Z,  $\Delta E$  est à peine négatif :  $\Delta E = -0,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .



### 3.3.1 Effet de la dispersion

L'effet de la dispersion (D3 et PFD) est représenté sur la Figure 3.4. La correction D3 mène à des corrections d'énergie plus faible que la correction D2 [Grimme 2011]. Les fonctionnelles de Minnesota avec et sans dispersion (correction D2) ne sont pas

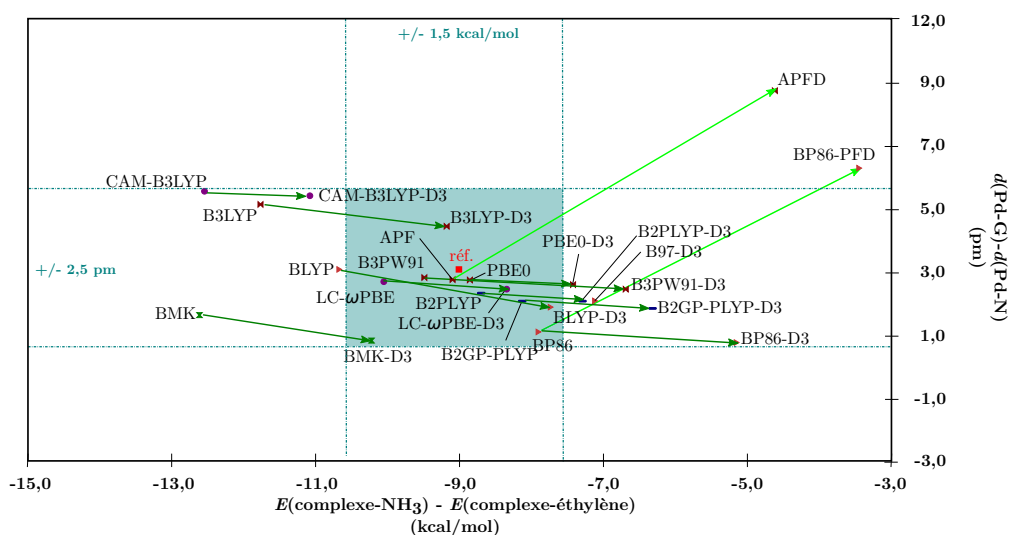


FIGURE 3.4 – Effet de la dispersion D3 et PFD.  $\Delta d$  (en pm) en fonction de  $\Delta E$  (en kcal.mol<sup>-1</sup>).

représentées car elles mènent à des différences d'énergie très petite, respectivement avec et sans dispersion M06 :  $-7,0$  vs.  $-7,2$ ; M06-2X :  $-11,3$  vs.  $-11,4$ ; M06-L :  $-6,4$  vs.  $-6,5$  kcal.mol<sup>-1</sup>.

L'ajout de la dispersion de manière empirique (D2, D3) conduit à une diminution de  $\Delta d$  et une augmentation de  $\Delta E$ , ce qui rend la plupart des fonctionnelles moins performantes à l'exception des fonctionnelles BLYP, B3LYP and BMK. Cependant, il est à noter que même si l'ajout de la dispersion améliore les valeurs de  $\Delta E$ , cela ne corrige la mauvaise description de la géométrie pour ces fonctionnelle : la distance Pd-G reste sous-estimé par BLYP-D3, B3LYP-D3 et BMK-D3, alors que la distance Pd-N est surestimée par BLYP-D3 et B3LYP-D3. Au final, seul LC- $\omega$ PBE-D3 se comporte mieux que sa version non corrigée de la dispersion.

Le cas de la correction de dispersion sphérique dans APFD se comporte différemment avec une élancement de  $\Delta d$  lors du passage de APF à APFD. Si on regarde plus précisément les distances Pd-G et Pd-N, on constate que la correction de dispersion induit une élancement de 10 pm et 5 pm respectivement. Pour vérifier que ce comportement était bien dû à la forme de la correction de dispersion dans APFD, nous avons également effectué un calcul BP86+PFD : l'allongement des deux liaisons

conduit alors à une surestimation de  $\Delta d$  de 6,3 pm.

### 3.3.2 Fonctionnelles LDA, GGA, NGA et méta-GGA

Au niveau LSDA la stabilité relative du complexe ammine est grandement surestimé :  $\Delta E = -4,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  comparé à  $-8,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$  au niveau CCSD(T)/aVTZ.

La plupart des fonctionnelles GGA sous-estime la stabilité de l'alcène, ce qui conduit à une valeur de  $\Delta E$  trop grande, alors que BLYP la surestime. Seules trois fonctionnelles donnent des valeurs correctes : BP86, OLYP et HCTH/407. Cependant, HCTH/407 doit être écartée car elle fournit une distance PdN trop longue de 2,09Å au lieu de 2.06Å. Il est à noter que BP86 a longtemps été utilisée pour décrire les métaux de transition tardif [Dedieu 2000, Deubel 2002b, Deubel 2002a, Ziegler 2005].

Les deux seules fonctionnelles méta-GGA qui ne se comportent pas correctement sont TPSS et M06-L, comme cela a été observé auparavant [Bento 2008].

### 3.3.3 Fonctionnelles hybrides

Comme attendu [Perdew 2009], les fonctionnelles hybrides globales GGA et méta-GGA se comportent en moyenne mieux que leurs équivalents purs.

Pour les fonctionnelles hybrides globales GGA, une augmentation de la proportion d'échange exact (EE) conduit à une diminution de la distance Pd-N, alors que la distance Pd-G reste approximativement constante. Par conséquent,  $\Delta d$  augmente avec l'accroissement d'EE, ce qui conduit à une diminution de  $\Delta E$ , ce qui explique que les fonctionnelles incluant plus de 25 % d'EE sont exclues (à l'exception de BH&H). Le passage des fonctionnelles pures à leurs équivalents hybrides est représenté sur la Figure 3.5

Les mêmes tendances sont observées pour les fonctionnelles hybrides méta-GGA : lorsque la proportion d'échange exacte augmente, la différence d'énergie décroît tandis que la différence de distance augmente. Les fonctionnelles hybrides méta-GGA comportant plus de 40% d'EE sous-stabilisent la complexation de l'alcène. De manière surprenant, M06 doit être aussi exclu car elle sous-estime la stabilité du complexe ammine :  $\Delta E = -7,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

Les fonctionnelles à séparation de portée GGA et méta-GGA se comportent de manière similaire à leurs équivalents purs : la plupart décrivent correctement à la fois la différence d'énergie et de distance à l'exception de LC-BLYP, CAM-B3LYP,  $\omega$ B97 et  $\omega$ B97X. En ce qui concerne les géométries des molécules modèles, introduire la correction LC conduit à une diminution à la fois des distance Pd-N et Pd-G de 7 pm et 5 pm respectivement. Ce raccourcissement est moins prononcé pour

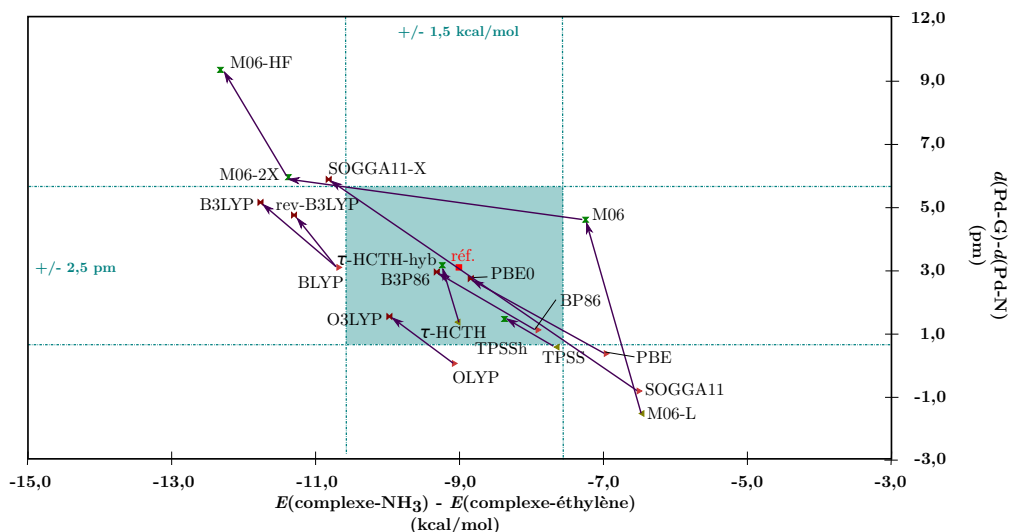


FIGURE 3.5 – Effet de l'échange exact.  $\Delta d$  (en pm) en fonction de  $\Delta E$  (en  $\text{kcal.mol}^{-1}$ ).

CAM-B3LYP : 2 pm pour les deux distances. Par voie de conséquence, parmi les fonctionnelles du groupe LC, seule LC- $\omega$ PBE fournit une description acceptable des complexes modèles **ModA** et **ModN**. Les fonctionnelles à échange écranté (groupe SX + HSE06 + HISSbPBE) donnent toutes de bons résultats. En conclusion, en accord avec une étude récente[Seth 2013], les fonctionnelles à séparation de portée ne conduisent pas à une amélioration significative par rapport aux fonctionnelles hybrides globales.

### 3.3.4 Le cas des fonctionnelles LYP

Nous allons maintenant détailler l'échec de la plupart des fonctionnelles incluant comme corrélation LYP. Les résultats de ces fonctionnelles sont détaillées Figure 3.6.

L'utilisation de la fonctionnelle de corrélation LYP conduit à une sous-estimation de la différence d'énergie ainsi qu'à une légère surestimation de la différence de distance. Cela peut se voir par exemple en comparant les résultats obtenus pour OPBE ( $\Delta E = -5,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta d = -2,1 \text{ pm}$ ) et OLYP ( $\Delta E = -9,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta d = 0,1 \text{ pm}$ ), BP86 ( $\Delta E = -7,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta d = 1,1 \text{ pm}$ ) et BLYP ( $\Delta E = -10,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta d = 3,1 \text{ pm}$ ), B3PW91 ( $\Delta E = -9,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta d = 2,9 \text{ pm}$ ), B3P86 ( $\Delta E = -9,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta d = 3,0 \text{ pm}$ ) et B3LYP ( $\Delta E = -11,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta d = 5,2 \text{ pm}$ ). Ce mauvais comportement pour les fonctionnelles LYP a déjà été montré par plusieurs groupes et peut être attribué au fait que les fonctionnelles

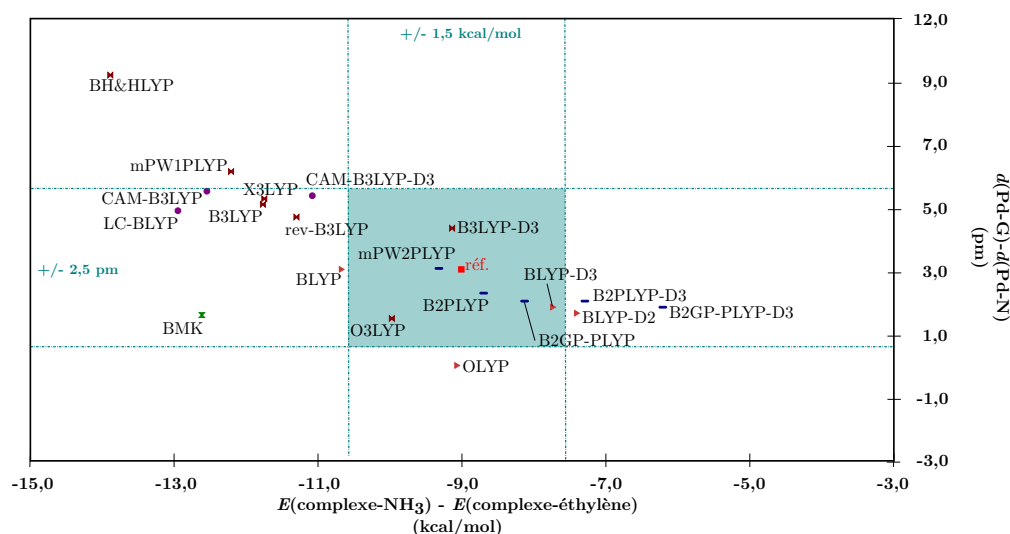


FIGURE 3.6 – Performance des fonctionnelles LYP.  $\Delta d$  (en pm) en fonction de  $\Delta E$  (en kcal.mol<sup>-1</sup>).

LYP sous-estime grandement la corrélation pour le gaz uniforme d'électrons (UEG) [Chéron 2012, Burke 1997, Shamov 2010, Gadzhiev 2009]. Ce comportement est en général en partie compensé par la fonctionnelle d'échange, mais il a déjà été noté que la fonctionnelle d'échange B88 n'est pas suffisante [Shamov 2010], ce qui explique pourquoi BLYP se comporte moins bien que OLYP. Il convient de remarquer que ce comportement ne peut pas être aisément corrigé : des auteurs ont proposé récemment une version revisitée de B3LYP qui améliore ses performances pour les réaction de chimie organique [Lu 2013]. Cette version mène ici à un résultat décevant similaire à celui de la fonctionnelle B3LYP originale.

### 3.3.5 Fonctionnelles double-hybrides et méthodes *ab initio*

Le cas de HF et de MP2 a déjà été traité précédemment. L'énergie de perturbation au troisième ordre MP3 sur-corrige les résultats MP2 ce qui conduit à une sous-estimation des distance la différence des distances et à une différence d'énergie trop faible. Comme prévu [Sedlak 2013], leur combinaison dans la méthode MP2.5 conduit à un meilleur résultat avec notre référence CCSD(T) :  $\Delta E = -6,8$  kcal.mol<sup>-1</sup>,  $\Delta d = 2,0$  pm. Il est intéressant de noter que cet accord peut être encore amélioré en ajustant la partie MP3 à 0,68 : au niveau  $0,32 \times \text{MP2} + 0,68 \times \text{MP3}$ , on trouve :  $\Delta E = -9,0$  kcal.mol<sup>-1</sup>,  $\Delta d = 3,8$  pm.

De meilleurs résultats sont obtenus avec les méthodes pondérées SCS-MP2 et SCS-MP3. Alors que la méthode SCS-MP2 ne parvient pas à compenser les défauts

de la méthode MP2 :  $\Delta d = -0,6$  pm est toujours légèrement négatif et  $\Delta E = -4,7$  kcal.mol<sup>-1</sup> est trop élevé, SCS-MP3 est en bon accord avec notre référence :  $\Delta E = -8,0$  kcal.mol<sup>-1</sup> and  $\Delta d = 1,8$  pm.

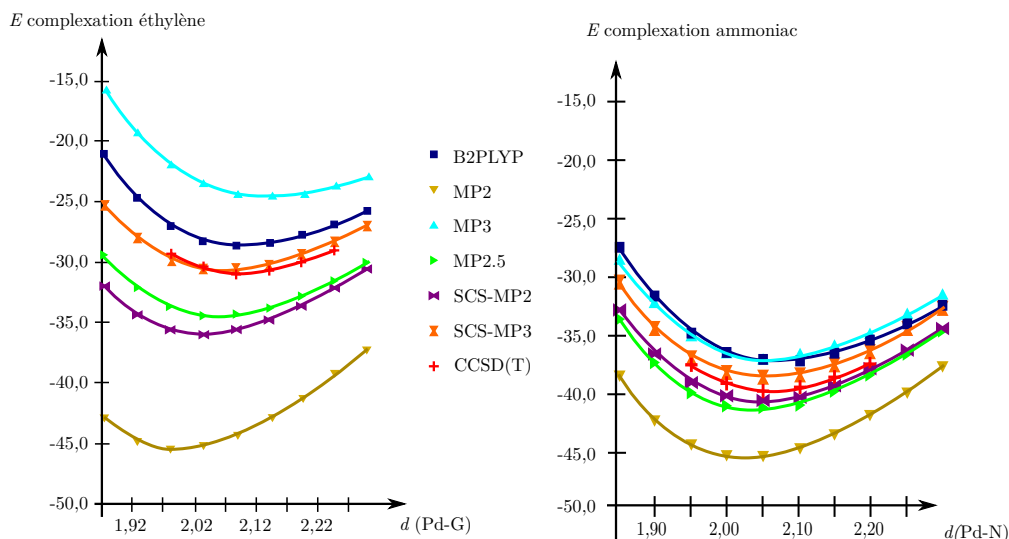


FIGURE 3.7 – Énergie de complexation pour les méthodes post-HF (en kcal.mol<sup>-1</sup>) en fonction de la distance Pd-G pour l'alcène (à gauche) et pour l'ammine (à droite).

Finalement, étant donné que ces fonctionnelles n'utilisent qu'une partie pondérée de l'énergie de corrélation au second ordre, les fonctionnelles double hybrides se comportent toutes correctement, avec un léger avantage à B2PLYP :  $\Delta E = -8,7$  kcal.mol<sup>-1</sup>,  $\Delta d = 2,3$  pm et mPW2PLYP :  $\Delta E = -9,3$  kcal.mol<sup>-1</sup>,  $\Delta d = 3,2$  pm.

### 3.4 Systèmes réels

#### 3.4.1 Géométries de complexes et énergies

Intéressons nous maintenant à la molécule cible dans laquelle les deux fonctions qui peuvent former un complexe se situe sur la même molécule (Figure 3.8).

À cause du caractère intramoléculaire de cette complexation, on ne s'intéressera qu'aux différences énergétiques présentées de manière synthétique sur la Figure 3.9.

La première différence notable avec les molécules modèles, d'après nos méthodes de référence B2PLYP, mPW2PLYP et SCS-MP3, est que cette fois-ci le complexe le plus stable correspond à l'oléfine complexée sur le palladium plutôt que le complexe amine. Cela vient du fait que le complexe palladium-azote compote un cycle à 4 chaînons particulièrement tendu (Figure 3.1). Par conséquent, excepté pour quelques méthodes,  $\Delta E$  est maintenant positif.

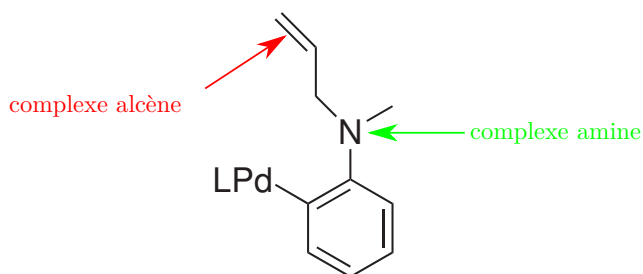


FIGURE 3.8 – Différents sites de complexation pour la 2-iodo-N-allyl-aniline.

Remarquons également que cette déstabilisation du complexe amine correspond ici approximativement à un décalage d'environ  $10 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en moyenne par rapport au système modèle pour pratiquement toutes les méthodes. Ce décalage est moins important pour les fonctionnelles avec dispersion (semi-empirique type D3) à environ  $8 \text{ kcal.mol}^{-1}$  car la correction de dispersion est moins importante en intramoléculaire qu'en intermoléculaire. De même, ce décalage est plus important pour les méthodes à séparation de portée (de type LC-) car la corrélation à longue portée est plus faible en intramoléculaire. Par la suite, nous ne détaillerons que les différences avec les résultats obtenus pour les molécules modèles compte tenu de ce décalage en énergie, sans nous attarder sur les similitudes.

Comme nous l'avons vu dans le cas des molécules modèles, HF conduit à une forte sous-estimation de l'énergie du complexe palladium-alcène conduisant à une différence d'énergie négative. De l'autre côté, MP2 surestime toujours la complexation de l'alcène :  $\Delta E = 11,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , tandis que MP3 prédit de manière fausse que le complexe amine est le plus stable de  $3,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Par conséquent, SCS-MP2 et MP2.5 prédisent toutes les deux le bon comportement avec une légère surestimation de la stabilité de l'alcène. Notre référence B2PLYP/aVTZ est en bon accord avec mPW2PLYP ( $\Delta E = 1,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), notre approche simplifiée MP2.68 ( $\Delta E = 1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) ainsi que la méthode SCS-MP3 ( $\Delta E = 1,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), ce qui justifie le fait de prendre B2PLYP/aVTZ PP comme méthode de référence.





FIGURE 3.9 –  $\Delta E$  (en kcal.mol<sup>-1</sup>) pour la 2-iodo-N-allyl-aniline.

### 3.4.1.1 Fonctionnelles LDA, GGA, NGA et méta-GGA

Si on s'intéresse maintenant aux méthodes DFT, LSDA surestime une fois encore l'énergie de complexation de l'alcène sur le palladium, menant à une différence d'énergie trop grande :  $\Delta E = 11,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Les fonctionnelles pure GGA conduisent toutes à une différence d'énergie  $\Delta E$  positive exceptées HCTH/407, OLYP et BLYP. En accord avec ce qui a été observé précédemment, remplacer la fonctionnelle de corrélation par LYP induit une diminution de  $\Delta E$ . Cependant, dans le cas des molécules cibles, cela conduit à la mauvaise prédiction : le complexe amine devient plus stable que le complexe alcène, contrairement à ce que prédisent les méthodes de référence et la plupart des fonctionnelles. De manière surprenante, seule BP86 est en accord avec notre référence : la différence d'énergie obtenue avec B97D est trop faible alors que les autres fonctionnelles GGA surestime la stabilité du complexe alcène. Cela provient certainement du fait que les fonctionnelles GGA ont une mauvaise description de la corrélation à moyenne portée et donc du complexe métallique cyclique à quatre chaînons.

Comme pour le système modèle, les corrections de dispersion induisent une augmentation de  $\Delta E$  ce qui stabilise plus le complexe alcène que le complexe amine. Comme les fonctionnelles GGA surestimaient déjà cette différence, les corrections de dispersions rendent les choses encore pires, comme par exemple pour BP86 :  $\Delta E$  vaut 3,0 ; 3,2 et 4,1 kcal.mol<sup>-1</sup> pour BP86, BP86-D3BJ et BP86-D2 respectivement. On peut également remarquer que contrairement au cas du système modèle, la correction de dispersion n'est plus suffisante pour contrebalancer les défaillances de BLYP et B3LYP : BLYP-D3BJ et B3LYP-D3BJ prédisent toutes deux que le complexe amine est le plus stable. Comme nous l'avons déjà montré, la correction de dispersion sphérique se comporte différemment :  $\Delta E$  décroît lorsque l'on inclut cette correction.

Toutes les fonctionnelles méta-GGA sont en bon accord avec notre référence, excepté MN12-L qui donne une différence d'énergie  $\Delta E$  négative. En effet, la distance Pd-N est très courte (2,08 Å au lieu de 2,16 Å *cf.* Annexe B), ce qui conduit à une surestimation de l'énergie de complexation. Il est à noter que seule TPSS donne une bonne estimation des longueurs pour les deux complexes : toutes les autres fonctionnelles surestiment au moins une des deux distances (*cf.* Annexe B)

### 3.4.1.2 Fonctionnelles hybrides

Ajouter une partie de l'échange exacte EE aux fonctionnelles pures GGA et méta-GGA induit une stabilisation plus grande du complexe amine que du complexe alcène, ce qui conduit à une diminution de  $\Delta E$ . Comme la plupart des fonctionnelles

GGA donnait des valeurs un peu hautes, la plupart des fonctionnelles hybrides GGA sont maintenant dans notre intervalle de confiance. Les fonctionnelles incluant LYP comme corrélation conduisent toujours à une valeur négative, et celles basées sur B97 ou B98 prédisent que les deux complexes sont iso-énergétiques. Encore une fois, introduire une proportion trop importante d'EE conduit à une sur-stabilisation du complexe amine : BH&HLYP, SOGGA11-X, BMK, M06-2X et M06-HF prédisent toutes de manière incorrecte que le complexe avec l'azote est le plus stable. De manière surprenante, la fonctionnelle PBE0 qui donnaient de bons résultats dans des tests antérieurs [Quintal 2006, Lai 2012] surestime légèrement la stabilité de l'alcène ici. Encore une fois, beaucoup de fonctionnelles surestiment la distance Pd-G :  $\tau$ HCTH-hyb, APFD et M06.

De manière surprenante, toutes les fonctionnelles à séparation de portée se comportent mal : seulement quatre fonctionnelles conduisent à une différence d'énergie proche de la valeur de référence : LC- $\omega$ PBE, HISSbPBE, HSE06 et LC-TPSS. De plus, parmi elles, seules les fonctionnelles à échange écranté HISSbPBE et HSE06 donnent des valeurs pour les distances Pd-G et Pd-N correctes.

Ce comportement provient de la déstabilisation du complexe alcène dans la méthode LC. L'augmentation induite du  $\Delta E$  aggrave les performances de LC-BP86 ou LC-PBE par exemple, mais n'est pas suffisante pour améliorer le comportement de BLYP et de B3LYP. De même, MN12-SX et N12-SX se comportent mieux que MN12-L et N12 [Peverati 2012d] mais l'échange écranté n'est pas suffisant.

### 3.4.2 État de transition d'interconversion

Comme il est connu que les états de transition sont plus difficile à décrire que les minima, nous avons étudié l'état de transition d'interconversion du complexe amine vers le complexe alcène. Les fonctionnelles suivantes ont été retenues, étant données leurs performances sur les systèmes modèles et réels : BP86, TPSS, M06-L,  $\tau$ -HCTH, B3LYP, B3PW91, B3P86, mPW3PBE, TPSSh, M06, B1B95 et HSE06. Comme nous pouvons le voir dans la Table 3.4, toutes ces méthodes donnent une énergie d'activation comprise entre 7,9 et 10,8 kcal.mol<sup>-1</sup> en bon accord avec la valeur obtenue en B2PLYP/aVTZ de 10,8 kcal.mol<sup>-1</sup>.

	BP86	TPSS	M06-L	$\tau$ -HCTH	B3LYP	B3PW91	B3P86
$\Delta E^\ddagger$	9,7	9,4	7,9	10,1	10,5	10,1	9,8
	mPW3PBE	TPSSh	M06	B1B95	HSE06	B2PLYP	
$\Delta E^\ddagger$	9,9	9,7	9,0	8,7	9,5	10,8	

TABLE 3.4 – Énergie d’activation ( $\Delta E^\ddagger$  en kcal.mol<sup>-1</sup>) pour l’interconversion du complexe amine vers le complexe alcène pour quelques fonctionnelles

## 3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons regardé les performances de fonctionnelles de la densité pour décrire l’addition oxydante de Pd(PH<sub>3</sub>) dans la liaison carbone-iode pour former soit un complexe alcène-palladium soit une liaison palladium-azote.

Tout d’abord, pour nous concentrer sur les performances intrinsèques des fonctionnelles, nous avons étudié deux systèmes modèles Pd(PH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) et Pd(PH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl(NH<sub>3</sub>). Pour ces petites molécules, CCSD(T)/CBS a été utilisée comme référence.

En accord avec les études précédentes, nous avons trouvé que l’on ne peut pas pointer du doigt une fonctionnelle comme étant LA meilleure, mais beaucoup fonctionnent correctement. Parmi elles, les fonctionnelles récentes, comme M11, M11-L, N12-SX et MN12-SX fournissent des énergies de complexation et des géométries proches de celles de CCSD(T). Il convient également de noter que des « vieilles » fonctionnelles comme BP86 ou PBE0 donnent de bons accords avec la référence.

Au contraire, la fonctionnelle B3LYP et les autres fonctionnelles de la famille LYP surestime l’énergie relative de complexation avec l’azote, et doivent être évitées dans l’étude de mécanisme comportant à la fois un atome d’azote et un alcène.

La plupart de ces conclusions restent valables lorsque l’on regarde la molécule réelle, qui est encore plus sélective car le complexe amine comprend un cycle à quatre membres tendus. Cela inverse la stabilité relative du complexe amine par rapport au complexe alcène. Encore une fois, aucune fonctionnelle ne sort vraiment du lot mais de bons résultats sont obtenus avec les fonctionnelles GGA (comme BP86), méta-GGA (M11-L), hybride GGA globale (B3PW91) et méta-GGA (TPSSh). L’ajout de la dispersion n’améliore pas les résultats pour la plupart des fonctionnelles. Il est à noter que la plupart des fonctionnelles incluant LYP comme corrélation et des fonctionnelles à séparation de portée prédisent le mauvais ordre de complexation. On peut donc en conclure que l’utilisation de ces fonctionnelles pour étudier des réactions de chimie inorganique avec le palladium peut aboutir au mauvais mécanisme comme nous le verrons dans le chapitre suivant.



# Étude de la formation des indoles par une réaction de Heck intramoléculaire<sup>1</sup>

---

## Sommaire

<b>4.1</b>	<b>Position du problème . . . . .</b>	<b>59</b>
<b>4.2</b>	<b>Approche théorique adoptée . . . . .</b>	<b>61</b>
<b>4.3</b>	<b>Insertion oxydante . . . . .</b>	<b>62</b>
4.3.1	Formation de la monophosphine de palladium . . . . .	62
4.3.2	Insertion oxydante à partir de <b>5-01</b> . . . . .	63
4.3.3	Insertion oxydante à partir de <b>6-01</b> . . . . .	64
4.3.4	Conclusion sur l'addition oxydante . . . . .	65
4.3.5	Insertion oxydante en utilisant B3LYP comme fonctionnelle .	66
<b>4.4</b>	<b>Réaction de syn-addition . . . . .</b>	<b>67</b>
4.4.1	Régiosélectivité de la réaction de Heck . . . . .	67
4.4.2	Validation de la modélisation des ligands phosphine par PH <sub>3</sub> sur l'étude de la régiosélectivité. . . . .	69
<b>4.5</b>	<b>Formation de l'alcène <i>exo</i> P5-1 . . . . .</b>	<b>70</b>
<b>4.6</b>	<b>Formation de l'indole P5-2 . . . . .</b>	<b>71</b>
4.6.1	$\beta$ -« <i>retro</i> »-addition . . . . .	71
4.6.2	$\beta$ -élimination et formation de <b>P5-2</b> . . . . .	72
<b>4.7</b>	<b>Formation des produits P6-1 et P6-2 . . . . .</b>	<b>73</b>
<b>4.8</b>	<b>Conclusion . . . . .</b>	<b>74</b>

---

## 4.1 Position du problème

Nous avons déjà vu dans le chapitre 2 que la méthode de Heck intramoléculaire était une méthode de choix pour la formation des indoles [Nag 2011, Cacchi 2011] notamment en partant de la N-allyl-2-iodo-aniline.

---

1. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal *Organometallics*. DOI : 10.1021/om5001309

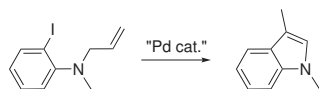
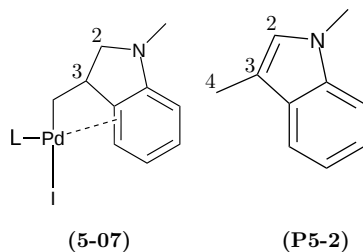
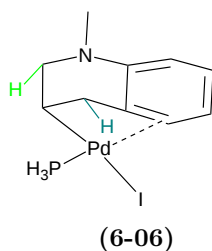


FIGURE 4.1 – Équation bilan de formation de l'indole.

Le mécanisme d'obtention de l'indole **P5-2** diffère légèrement du mécanisme de Heck classique. En effet, si on regarde le produit de synaddition 5-*exo* (**5-07**) et l'indole (**P5-2**) (Figure 4.2), on constate qu'ils diffèrent sur trois positions : C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> où il y a un hydrogène en moins et C<sub>4</sub> où il y a un hydrogène en plus. Le passage de (**5-07**) à (**P5-2**) se fait donc en cascade par une  $\beta$ -élimination en C<sub>3</sub> puis une  $\beta$ -addition en C<sub>4</sub> et enfin une  $\beta$ -élimination en C<sub>2</sub> pour former l'indole **P5-2**.

FIGURE 4.2 – Comparaison des structures de (**5-07**) et l'indole (**P5-2**).

D'autres produits peuvent aussi être envisagés dans cette réaction. Tout d'abord le produit intermédiaire de la première  $\beta$ -élimination en C<sub>3</sub> pour le cycle à 5, (**P5-1**) qui est un intermédiaire dans la synthèse de l'indole. De plus, l'étape de syn-addition peut se faire en 6-*endo* et donner ainsi naissance à un cycle à 6 chaînons (**6-06**) représenté Figure 4.3.

FIGURE 4.3 – Structures du produit de syn-addition (**6-06**).

Cet intermédiaire possède deux protons en  $\beta$  pouvant être éliminés, ce qui donne deux produits (**P6-1**) et (**P6-2**). L'ensemble des produits ainsi que les mécanismes simplifiés de leurs formations sont donnés sur la Figure 4.4.

Expérimentalement, le produit majoritaire en partant d'une *ortho*-iodo-allyl-aniline est le produit indolique (**P5-2**) [Mejía-Oneto 2006, Mejía-Oneto 2008,

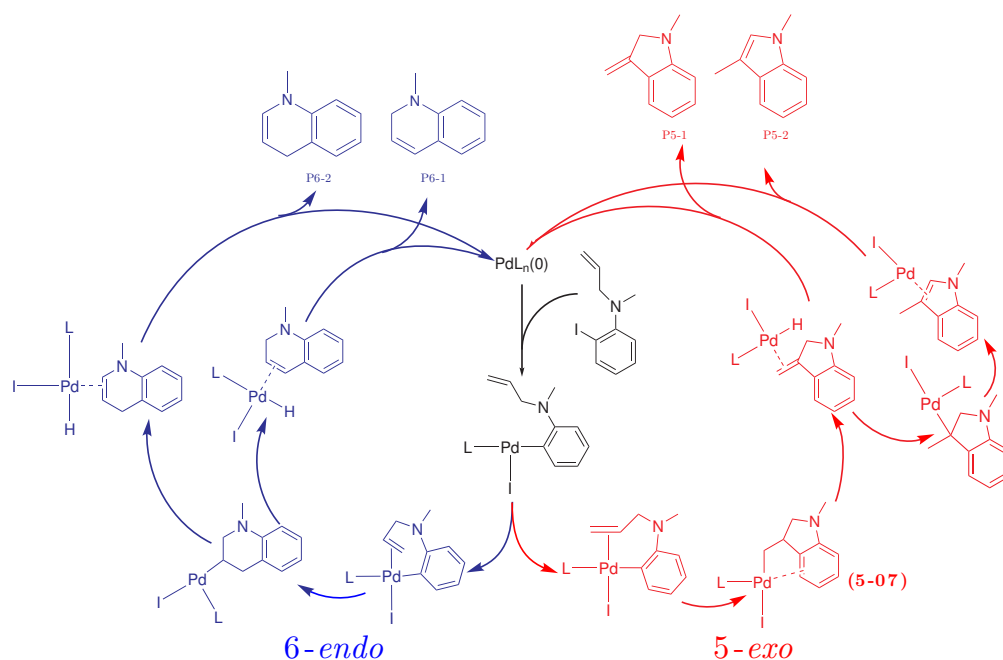


FIGURE 4.4 – Différents produits possibles pour la réaction de Heck à partir de la N-allyl-2-iodo-aniline.

Vital 2006].

Nous nous sommes donc intéressés dans ce travail à l'étude de la formation des quatre produits pour comprendre la régiosélectivité de l'étape de syn-addition mais également la formation préférentielle de l'indole. Nous avons notamment étudié le rôle de l'atome d'azote dans ce mécanisme.

## 4.2 Approche théorique adoptée

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la fonctionnelle GGA BP86 permet de bien décrire la complexation de l'azote par rapport à celle de l'allylamine. Nous avons donc choisi cette méthode avec comme base 6-311++G(2d,p) pour les atomes C,N et H ; LANL08(d) pour les atomes P et I ainsi que LANL2TZ(f) pour l'atome Pd avec leurs pseudo-potentiels associés. Nous verrons dans l'étude de l'étape d'addition oxydante (§4.3.5) que l'utilisation de B3LYP conduit à un mauvais mécanisme. Un PCM pour tenir compte de l'acétonitrile a été utilisé comme implémenté dans Gaussian09<sup>®</sup>. Toutes les énergies sont données relativement à l'allylaniline + Pd(PH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. La numérotation dans cette partie se fait comme suit : **X-TS** désigne l'état de transition entre les complexes **X-TS** et **X+1-TS**. Les molécules conduisant à la syn-addition 5-*exo* seront numérotées (**5-XX**) et celles conduisant à la syn-addition 6-*endo* (**6-XX**). Les ligands phosphines P(Ph)<sub>3</sub> seront modélisés



comme des phosphines  $\text{PH}_3$ . La validité de cette modélisation sera discutée dans le paragraphe 4.4.2.

### 4.3 Insertion oxydante

L'insertion oxydante dans la liaison carbone halogène est la première étape commune pour les quatre produits.

#### 4.3.1 Formation de la monophosphine de palladium

Tout d'abord, une phosphine doit se décoordonner du palladium avant l'insertion oxydante. Cette décooordination peut se faire soit à partir du palladium non complexé (composé **2**), soit lié sur l'une ou l'autre face de l'alcène (composés **5-01** et **6-01**), sur la liaison carbone-halogène (composé **7**) ou coordonné à l'atome d'azote (composé **8**) (Figure 4.5). Les enthalpies libres sont indiquées en vert sous les composés.

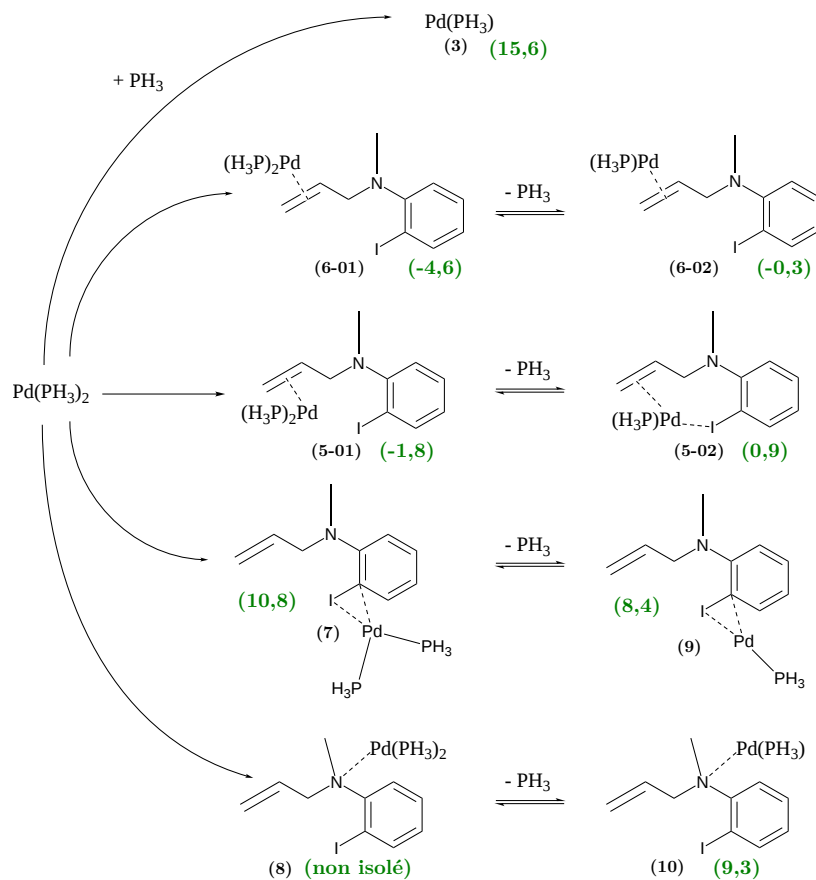


FIGURE 4.5 – Les quatre possibilités de clivage de la liaison palladium-phosphore.

Comme attendu, la décomplexation de la phosphine depuis  $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$  est défavorable en enthalpie libre. Cependant, à cause du gain entropique et le fait que le PCM permet de tenir compte de la solvation, la variation d'enthalpie libre est relativement faible à  $15,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . De fait, les complexes entre l'alcène et la diphosphine de palladium sont plus stables respectivement de  $17,4$  pour **5-01** et  $20,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour **6-01**. La formation du complexe entre la liaison carbone-halogène et le palladium diphosphine est lui aussi moins stable que les complexes **5-01** et **6-01**. Le complexe entre le palladium diphosphine et l'atome d'azote n'a pas pu être isolé malgré nos nombreuses tentatives. Celui-ci évolue spontanément vers **7** ou **5-01**. La complexation de la diphosphine de palladium est plus favorable sur la face la moins encombrée que sur l'autre face : **6-01** est plus stable que **5-01** de  $2,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Par conséquent, le palladium va se lier à l'alcène avant la rupture de la liaison palladium-phosphore. On peut déjà noter que le précomplexe **5-01** va mener à une addition de type 5-*exo* alors que le précomplexe **6-01** va mener à une addition de type 6-*endo*.

#### 4.3.2 Insertion oxydante à partir de 5-01

Une fois que le complexe palladium-alcène **5-01** est formé, deux étapes sont nécessaires avant l'insertion oxydante : la rotation autour de la liaison simple de l'allyl  $\text{C}_2\text{-C}_3$  et la dissociation de la phosphine. Les enthalpies libres sont représentées sur la Figure 4.6.

Il y a ainsi deux chemins possibles suivant que la rotation ou la dissociation a lieu en premier. Dans ces deux chemins, l'étape cinétiquement déterminante est la dissociation de la phosphine. La dissociation est plus simple dans le cas de **5-02** que dans le cas de **5-01** car la liaison  $\text{Pd-I}$  est plus grande de  $0,6 \text{ \AA}$  dans ce dernier. Les deux chemins sont au final compétitifs avec une différence de seulement  $1,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en faveur de la rotation avant la dissociation (chemin **5-01**  $\rightarrow$  **5-02**  $\rightarrow$  **5-04**).

Afin de pouvoir s'insérer dans la liaison carbone-halogène, l'adduit  $\pi$  **5-05** doit être formé à partir de **5-04**. L'enthalpie libre d'activation associée à cette réaction est de  $8,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . La distance  $\text{Pd-I}$  est plus longue dans **5-05** de  $0,56 \text{ \AA}$  alors que la distance  $\text{C-I}$  s'est allongée de  $0,06 \text{ \AA}$  par rapport à **5-04**. La différence en enthalpie libre entre l'adduit- $\pi$  **5-05** et **5-04** est seulement de  $1,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  malgré la gêne stérique. En effet, l'allongement de la distance  $\text{Pd-I}$  est compensé par une réduction des distances  $\text{Pd-P}$  et  $\text{Pd-alcène}$ . Remarquons que l'adduit- $\pi$  **5-05** est plus stable de  $9,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  que l'adduit- $\pi$  **9** où l'alcène n'est pas complexé. La complexation de l'alcène permet donc de faciliter l'addition oxydante dans la liaison

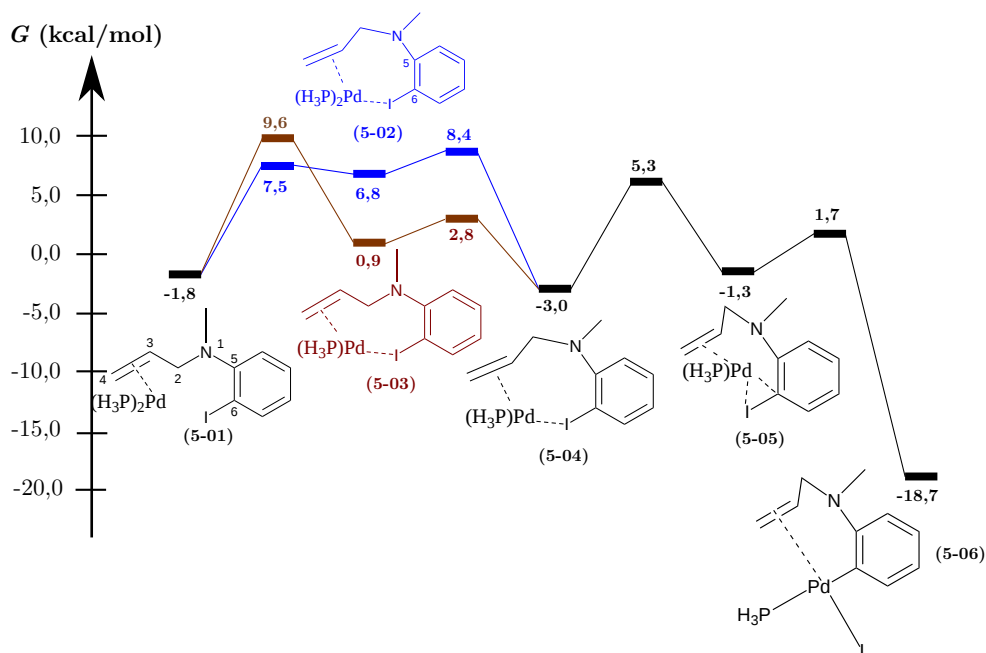


FIGURE 4.6 – Les différents chemins pour l’addition oxydante à partir de **5-01**. En marron : dissociation de la phosphine avant la rotation. En bleu : rotation avant la dissociation de la phosphine.

carbone-halogène. Finalement, l’addition oxydante procède *via* un état de transition précoce **5-05-TS** comme on peut le voir par la faible enthalpie libre d’activation ( $3,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) et la faible variation de l’angle  $\text{C}_6\text{-Pd-I}$  qui passe de  $41^\circ$  dans **5-05** à  $55^\circ$  dans l’état de transition. Cette étape, qui donne naissance au complexe de Pd(II) **5-06**, est exergonique de  $17,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

#### 4.3.3 Insertion oxydante à partir de 6-01

L’addition oxydante à partir de **6-01** donne naissance au complexe- $\pi$  **6-05** pour lequel l’alcène est perpendiculaire au plan formé par les atomes Pd, P et I. Les enthalpies libres pour les différents intermédiaires pour cette insertion oxydante sont données sur la Figure 4.7.

La rotation de l’allyl et du palladium dans **6-01** n’est pas possible à cause de la grande gêne stérique induite. La première étape est donc la décomplexation de la phosphine. Cette étape se fait sans barrière sur la courbe d’énergie électronique. Cependant, comme ce processus possède forcément une barrière entropique, nous avons choisi d’estimer la barrière d’enthalpie libre en fixant la distance  $d(\text{Pd} - \text{P}) = 2,65 \text{ \AA}$  proche de celle observée pour **5-01-TS** ( $d = 2,85 \text{ \AA}$ ). Cela nous permet d’estimer la barrière à  $11,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$  ce qui est très similaire à ce que nous avons

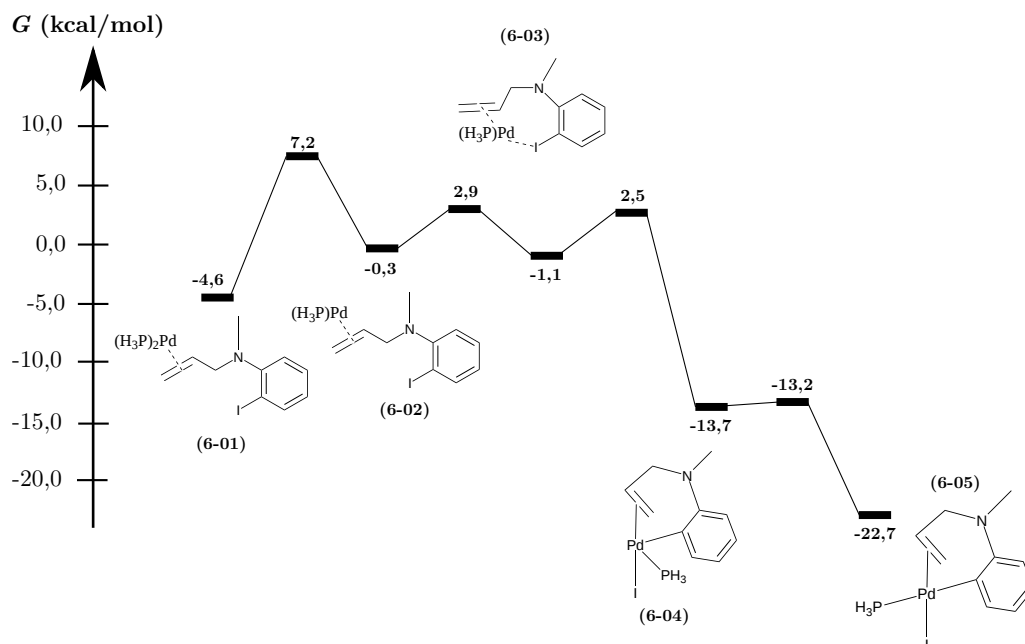


FIGURE 4.7 – Différentes étapes pour l'addition oxydante à partir de **6-01**.

obtenu précédemment pour **5-01-TS** de  $11,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . La rotation autour de la liaison simple  $\text{C}_2\text{-C}_3$  se fait aisément avec une barrière de  $3,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour former **6-03**, où l'atome de palladium interagit déjà avec l'atome d'iode. Comme précédemment, l'insertion oxydante est aisée avec une barrière en enthalpie libre de  $3,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Après l'addition oxydante, l'alcène est encore dans le plan formé par les atomes Pd, P et I. La rotation de la phosphine pour donner **6-05** se fait quasiment sans barrière en enthalpie libre ( $\Delta G^\ddagger = 0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).

#### 4.3.4 Conclusion sur l'addition oxydante

Nous pouvons déduire de l'étude précédente que dans le cas de la réaction de Heck intramoléculaire, l'addition oxydante se fait avec une complexation du palladium sur l'oléfine, contrairement au cas intermoléculaire où le palladium se lie au cycle aromatique [Surawatanawong 2008]. Cette différence de comportement provient essentiellement du coût entropique pour complexer l'alcène sur le palladium dans la réaction intramoléculaire, absent dans le cas intermoléculaire.

La comparaison de l'addition oxydante à partir des deux complexes **5-01** et **6-01** ne fait pas apparaître de différence majeure. Cette étape n'est donc pas discriminante dans la régiosélectivité de la réaction.

## 4.3.5 Insertion oxydante en utilisant B3LYP comme fonctionnelle

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent (§3.3.4 p50), la fonctionnelle B3LYP sous-estime la complexation entre l'oléfine et le palladium. Par voie de conséquence, l'optimisation de l'intermédiaire **5-05** conduit directement à l'intermédiaire **5-04** ou **9**. On peut noter de manière intéressante que l'énergie électronique de cet intermédiaire relativement à l'alcène initial + Pd(PH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> est quasiment la même en utilisant B3LYP (12,9 kcal.mol<sup>-1</sup>) ou BP86 (12,5 kcal.mol<sup>-1</sup>) ce qui laisse penser que ces deux méthodes traitent de manière équivalente l'interaction entre le palladium et la liaison carbone-halogène. L'insertion dans la liaison carbone-halogène se fait alors sans barrière et on obtient le complexe **4** où le palladium est coordonné sur l'atome d'azote. Le palladium doit alors être transféré sur l'alcène pour former le précomplexe **5-06** *via* **4-TS** (Figure 4.8).

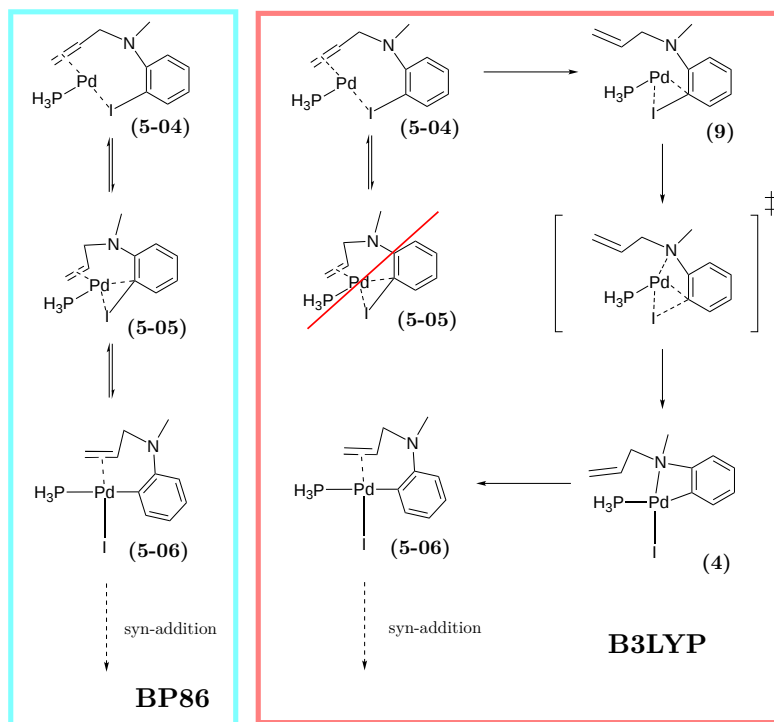


FIGURE 4.8 – Comparaison de l'étape d'insertion oxydante avec les fonctionnelles BP86 et B2PLYP.

Pour voir si la non stabilité de l'intermédiaire **5-05** était due à un défaut de la fonctionnelle B3LYP ou BP86, nous avons optimisé cet intermédiaire à l'aide d'autres méthodes qui donnaient de bons résultats dans le benchmark du chapitre XX dont des fonctionnelles meta-GGA (M06-L, M11-L), hybride globale GGA et méta-GGA (B3P86, mPW3PBE, TPSSh), à séparation de portée (HISSbPBE,

HSE06) et double hybride (B2PLYP, mPW2PLYP). La différence d'énergie entre **5-04** et **5-05**  $\Delta E$  ainsi que les distances entre le palladium et le centre de la liaison double C=C ( $d_{\text{Pd-G(C=C)}}$ ) ainsi qu'entre le palladium et le centre de la liaison C-I ( $d_{\text{Pd-G(C-I)}}$ ) sont reportées dans la Table 4.1.

	BP86	M06L	M11L	B3P86	mPW3PBE	TPSSH
$\Delta E$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-2,3	-0,5	0,2	-3,9	-3,8	-2,1
$d_{\text{Pd-G(C=C)}}$	2,09	2,06	2,09	2,08	2,08	2,08
$d_{\text{Pd-G(C-I)}}$	2,58	2,77	2,84	2,58	2,58	2,56

	HISSbPBE	HSE06	B2PLYP	mPW2PLYP
$\Delta E$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-4,4	-3,8	-1,6	-2,2
$d_{\text{Pd-G(C=C)}}$	2,06	2,08	2,08	2,06
$d_{\text{Pd-G(C-I)}}$	2,60	2,58	2,62	2,63

TABLE 4.1 – Valeur de  $\Delta E$  entre **5-04** et **5-05** et des distances  $d_{\text{Pd-G(C=C)}}$  et  $d_{\text{Pd-G(C-I)}}$  dans **5-05** pour différentes fonctionnelles.

Toutes ces méthodes prédisent que l'intermédiaire **5-05** est stable, ce qui renforce l'idée que B3LYP donne le mauvais mécanisme. On peut également remarquer que pour toutes ses méthodes, à l'exception notable de M06-L et M11-L, les distances sont du même ordre de grandeur. La différence d'énergie  $\Delta E$  est elle autour de  $-3 \pm 1,5$  kcal.mol<sup>-1</sup> sauf pour M06-L et M11-L. Les méthodes double-hybrides donnent des résultats très proches de BP86.

## 4.4 Réaction de syn-addition

### 4.4.1 Régiosélectivité de la réaction de Heck

L'étape de syn-addition est l'étape qui gouverne la régiosélectivité de la réaction. En effet, c'est dans cette étape que va être formé soit un cycle à 5, soit un cycle à 6 chaînons. Cette régiosélectivité dépend du pré-complexe considéré. Alors que la position perpendiculaire au plan formé par les atomes C<sub>6</sub>-Pd-I dans **6-05** permet une syn-addition 6-*endo*, le complexe **5-06** ne permet qu'une addition du type 5-*exo*. Les enthalpies libres correspondant à ces deux syn-additions sont présentées sur la Figure 4.9

Remarquons tout d'abord que le complexe alcène **6-05** est plus stable de 4,0 kcal.mol<sup>-1</sup> que le complexe **5-06** où l'alcène est dans le plan formé par les atomes C<sub>6</sub>-Pd-I. Cette différence d'énergie vient du fait que la rétrodonation  $\pi^*$  dans le complexe **5-06** est plus forte dans le complexe **6-05** à cause de la répulsion stérique avec la phosphine et le phényle comme représenté sur la figure 4.10 [Albright 1979].

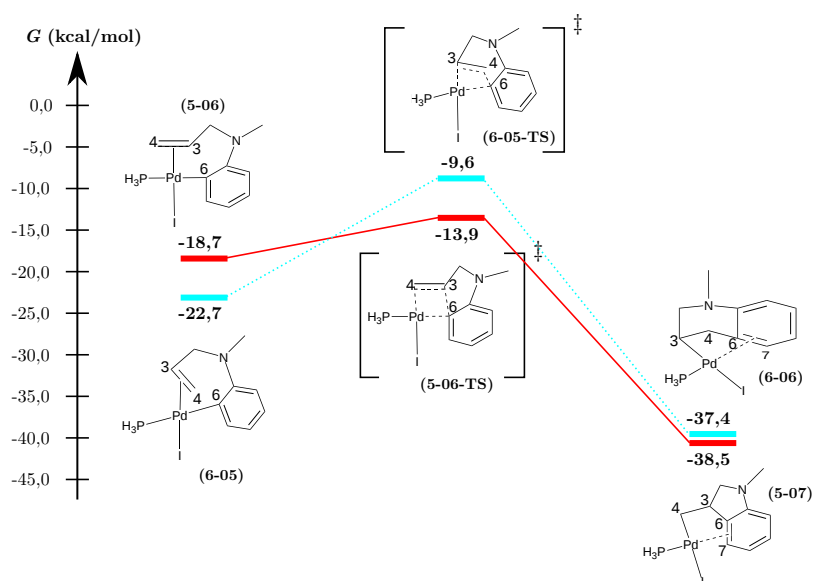


FIGURE 4.9 – Syn-addition pour la formation du composé 5-*exo* en trait plein rouge et 6-*endo* en trait discontinu bleu

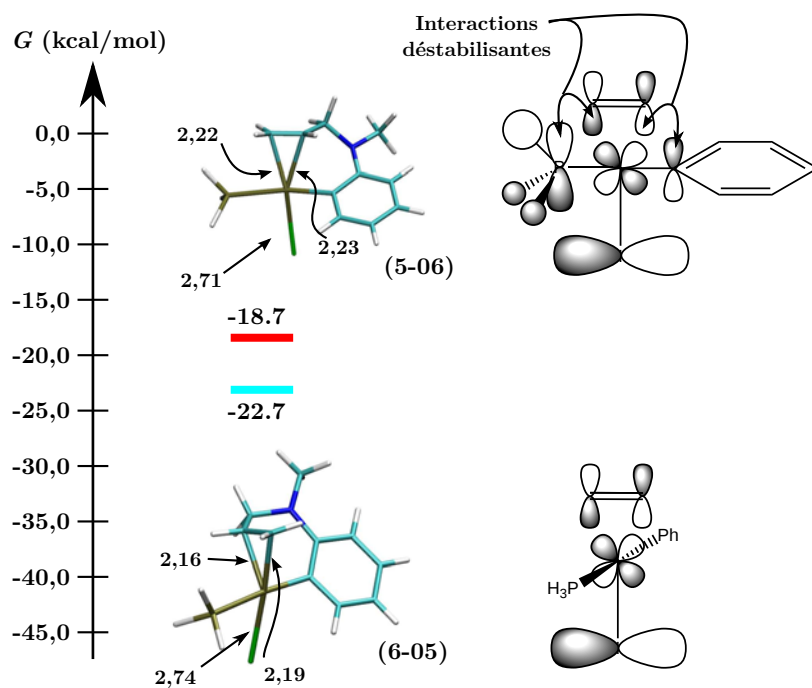


FIGURE 4.10 – Rétrodonation  $\pi^*$  dans le cas des deux complexes alcènes de départ **5-06** et **6-05**

L'affaiblissement de la rétrodonation entraîne aussi une liaison plus longue Pd-C<sub>4</sub> et une liaison plus courte Pd-I dans **5-06** que dans **6-05**.

**5-06** et **6-05** mènent à deux états de transitions **5-07-TS** et **6-05-TS** avec un ordre énergétique inversé par rapport aux réactifs. L'état de transition pour la fermeture du cycle 5-*exo* est 4,3 kcal.mol<sup>-1</sup> plus stable que la fermeture du cycle 6-*endo*. Cette inversion peut s'expliquer par deux facteurs :

- l'atome de carbone C<sub>3</sub> est plus proche de l'atome du phényle C<sub>6</sub> dans **5-06** que ne l'est l'atome C<sub>4</sub> de C<sub>6</sub> dans **6-05** ;
- la formation de la liaison C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ne requiert qu'un mouvement de glissement alors que la formation de la liaison C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> requiert un mouvement de rotation. Lors de cette rotation, l'effet de stabilisation du fait de la position relation de l'alcène par rapport au plan I-Pd-P est perdu.

En conclusion la réaction de formation du cycle à 5 chaînons est cinétiquement favorisée par rapport à la réaction de formation du cycle à 6 chaînons, ce qui est en accord avec l'expérience [Nag 2011, Cacchi 2011].

Dans les complexes  $\sigma$ -alkyle **6-06** et **5-07**, le palladium est toujours partiellement lié au groupement phényle *via* une interaction  $\pi$ . Cette interaction est toutefois plus faible que l'interaction  $\sigma$  dans **6-05** et **5-06** comme en atteste l'élongation de la distance Pd-C<sub>6</sub> passant de 2,08 Å (**5-06**) à 2,34 Å (**5-07**) et de 2,05 Å (**6-05**) à 2,35 Å (**6-06**). Les réactions de syn-addition sont fortement exergoniques respectivement de 19,8 kcal.mol<sup>-1</sup> pour le cycle à 5 et de 14,7 kcal.mol<sup>-1</sup> pour le cycle à 6 à cause de la formation de la nouvelle liaison C-C.

#### 4.4.2 Validation de la modélisation des ligands phosphine par PH<sub>3</sub> sur l'étude de la régiosélectivité.

Pour voir si les ligands ont une influence sur la régiosélectivité de la réaction et valider notre modélisation des ligands phosphines par des PH<sub>3</sub> nous avons étudié la réaction de compétition entre les fermetures 5-*exo* et 6-*endo* pour les ligands PH<sub>3</sub>, PMe<sub>3</sub> et PPh<sub>3</sub>. Les enthalpies libres sont reportées sur la figure 4.11.

Quelque soit le ligand considéré, la formation du cycle 5-*exo* **5-07** est plus favorable que la formation du cycle 6-*endo* **6-06**. La barrière d'activation en enthalpie libre pour la formation du cycle à 5 chaînons est respectivement de 4,9, 3,5 et 2,7 kcal.mol<sup>-1</sup> pour PH<sub>3</sub>, PMe<sub>3</sub> and PPh<sub>3</sub>. L'abaissement de la barrière observée pour les ligands encombrants est due à la diminution de la distance C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> dans **5-06** lorsque la taille des ligands augmente. La même tendance est observée pour la formation du cycle à 6 chaînons. Cependant, la différence entre les deux enthalpies libres d'activation  $\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger(\mathbf{5-06-TS}) - \Delta G^\ddagger(\mathbf{6-05-TS})$  n'est pas affectée par la nature des ligands passant de -8.3 kcal.mol<sup>-1</sup> pour PH<sub>3</sub> à -9.8 kcal.mol<sup>-1</sup> pour PMe<sub>3</sub> et à -8.6 kcal.mol<sup>-1</sup> pour PPh<sub>3</sub>. Par conséquent, la modélisation utilisée



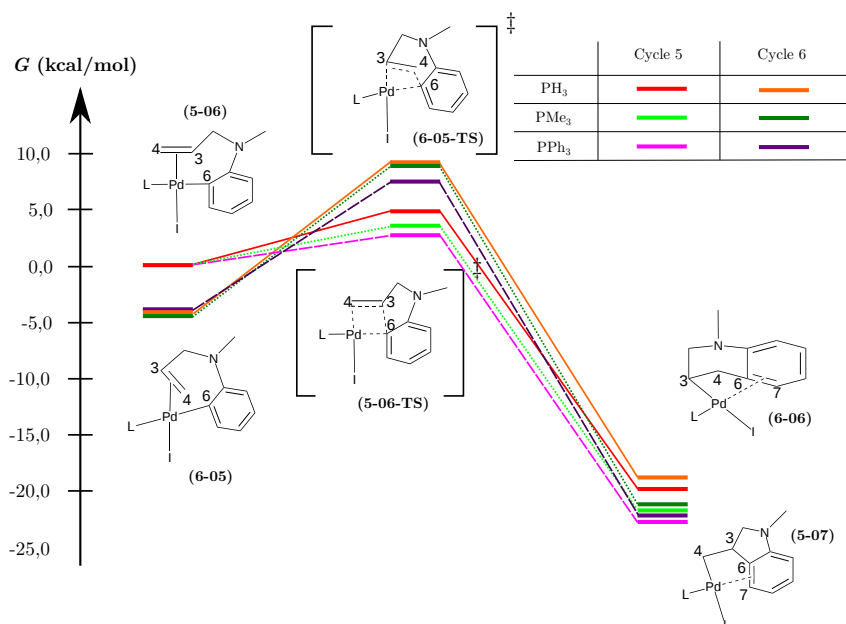
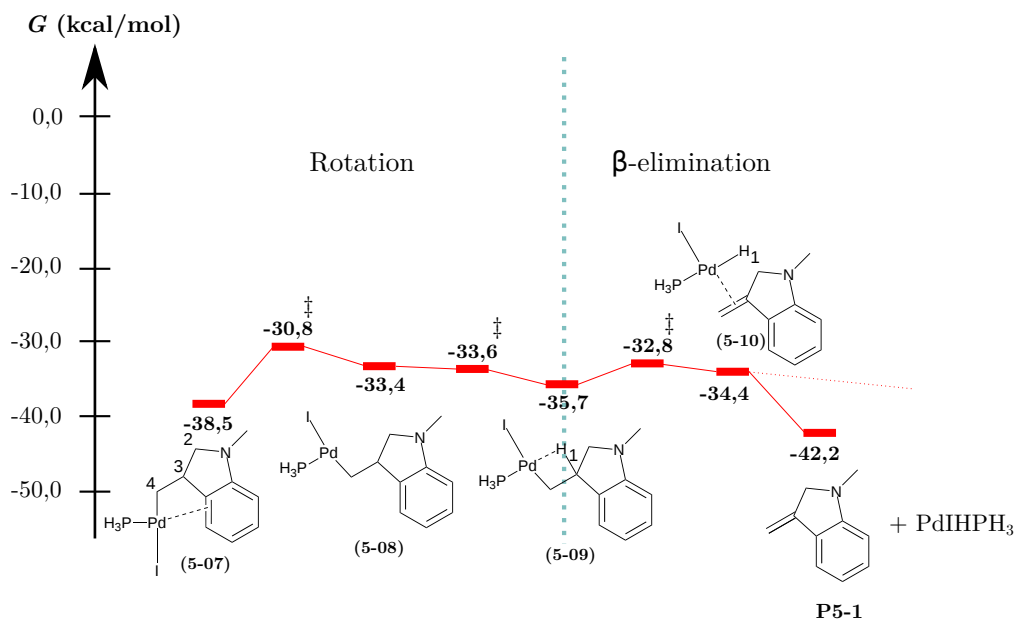


FIGURE 4.11 – Competition entre la formation des cycles à 5 et 6 chaînons pour les trois ligands PH<sub>3</sub>, PMe<sub>3</sub> and PPh<sub>3</sub>.

précédemment pour les ligands phosphines paraît pleinement justifiée.

## 4.5 Formation de l'alcène *exo* P5-1

Le profil énergétique pour la première  $\beta$ -élimination et la formation de l'alcène *exo* **P5-1** est représenté sur la figure 4.12. La  $\beta$ -élimination de l'hydrogène H<sub>1</sub> ne peut pas se faire directement à partir de **5-07**. Le groupement PdIPH<sub>3</sub> doit d'abord tourner autour de l'axe de la liaison C<sub>3</sub>C<sub>4</sub>. La barrière d'activation pour cette rotation est de 7,7 kcal.mol<sup>-1</sup>. Celle-ci est due au fait que le palladium passe d'un environnement plan carré stable à une géométrie en T dans **5-07-TS**. L'intermédiaire **5-08** ne présente pas de signe de liaison agostique entre le palladium et l'hydrogène H<sub>1</sub>. En effet, la liaison C<sub>3</sub>-H<sub>1</sub> n'est pas allongée par la présence du palladium. Le complexe  $\sigma$ -alkyle **5-08** évolue vers le complexe **5-09** sans barrière d'activation en enthalpie libre. Dans cet intermédiaire, on observe une liaison agostique entre le palladium et l'hydrogène H<sub>1</sub> avec une élongation de la liaison C<sub>3</sub>-H<sub>1</sub> de 0,07 Å. La  $\beta$ -élimination de l'hydrogène H<sub>1</sub> se fait à partir de cet intermédiaire avec une enthalpie libre d'activation de 2,9 kcal.mol<sup>-1</sup> donnant l'intermédiaire **5-10** dans lequel la liaison C<sub>3</sub>-H<sub>1</sub> est entièrement rompue. La liaison C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub> présente dans **5-10** un caractère de double liaison avec une longueur de liaison de 1,40 Å,

FIGURE 4.12 –  $\beta$ -élimination et formation de **P5-1**

0,10 Å plus court que dans **5-09**. La réaction de  $\beta$ -élimination est endergonique de 1,3 kcal.mol<sup>-1</sup> à cause de la tension de cycle induite par la formation de la double liaison *exo*-cyclique. Finalement, l'alcène **P5-1** est libéré avec un gain en enthalpie libre de 12,2 kcal.mol<sup>-1</sup> dû à la fois au gain entropique mais aussi à la restauration de la conjugaison entre l'alcène et le cycle aromatique.

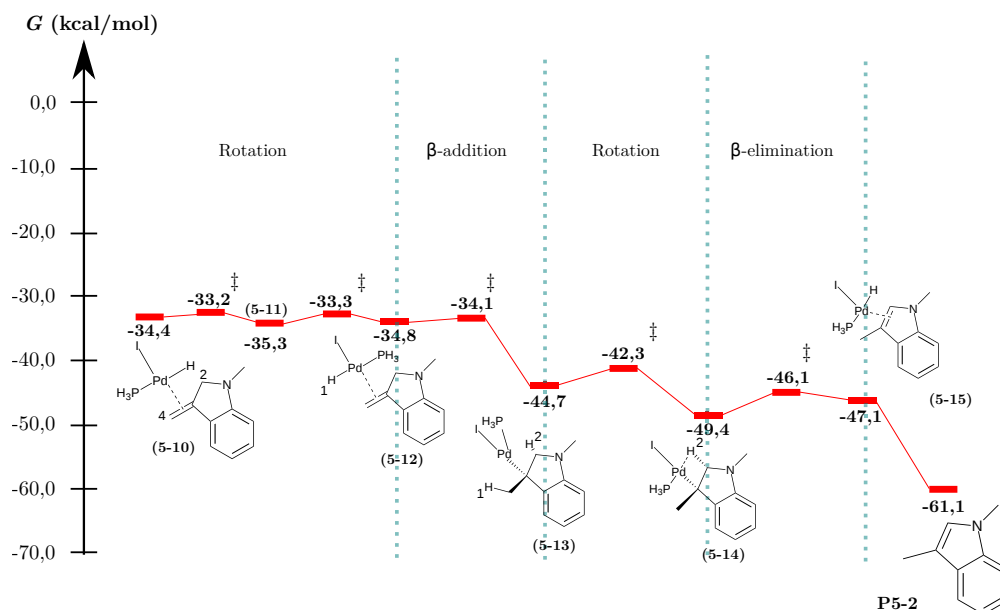
En conclusion, une fois le cycle à 5 formé, l'étape cinétiquement déterminante est la rotation du groupement palladium. La barrière globale en enthalpie libre des étapes suivantes est inférieure à 1 kcal.mol<sup>-1</sup>.

## 4.6 Formation de l'indole P5-2

L'indole **P5-2** est formé depuis **5-10** par un transfert de proton du carbone C<sub>2</sub> au carbone C<sub>4</sub>. Le chemin le plus simple envisageable pour faire ce transfert est d'effectuer l'addition de l'hydrogène H<sub>1</sub> du palladium sur le carbone C<sub>4</sub> suivie d'une  $\beta$ -élimination de l'hydrogène H<sub>2</sub> sur le carbone C<sub>2</sub>, comme décrit sur la Figure 4.13.

### 4.6.1 $\beta$ -« *retro* »-addition

La première étape en partant du complexe **5-10** pour effectuer la  $\beta$ -addition est de placer l'hydrogène H<sub>1</sub> près du carbone C<sub>4</sub>. Pour ce faire, le groupement du palladium doit tourner autour de l'axe perpendiculaire à la double liaison C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub>.

FIGURE 4.13 – Étapes de  $\beta$ -addition,  $\beta$ -élimination et formation de **P5-2**

Cette rotation se fait quasiment sans barrière en enthalpie libre en deux étapes de  $90^\circ$ . Comme nous l'avons vu précédemment, l'intermédiaire **5-11** où l'alcène est perpendiculaire au groupement du palladium est légèrement plus stable que les complexes **5-10** et **5-12**. La réaction de  $\beta$ -« *retro* »-addition est elle exergonique de  $9,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et est une des forces motrices de la formation de l'indole. En effet, lorsque l'on passe du complexe **5-12** à **5-13**, l'hybridation du carbone  $C_3$  passe de  $sp^2$  à  $sp^3$  ce qui relâche la tension de cycle.

#### 4.6.2 $\beta$ -élimination et formation de **P5-2**

Une fois la  $\beta$ -« *retro* »-addition achevée, le groupement du palladium  $\text{PdIPH}_3$  doit une nouvelle fois se déplacer pour se rapprocher de l'hydrogène  $H_2$ . La barrière associée à cette rotation est très faible :  $2,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  si on compare à celle observée précédemment dans **5-07-TS**. Cela est dû au fait que les deux atomes d'hydrogène  $H_1$  et  $H_2$  sont relativement proche dans l'espace à une distance de  $3,07 \text{ \AA}$  dans **5-13-TS**. L'atome de palladium ne passe donc pas cette fois-ci par une conformation en T mais est toujours partiellement coordonné aux deux hydrogènes. Ceci est en accord avec les distances d'environ  $2,6 \text{ \AA}$  entre le palladium et les atomes d'hydrogène  $H_1$  et  $H_2$  dans **5-13-TS** à comparer avec les distances  $\text{Pd-H}_1$  de  $2,01 \text{ \AA}$  dans **5-13** et  $\text{Pd-H}_2$  de  $1,84 \text{ \AA}$  dans **5-14**. L'intermédiaire **5-14** formé est plus stable de  $4,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  que l'intermédiaire **5-13** grâce à la diminution de la gêne stérique entre la phosphine et l'atome d'azote. Ceci est en bon accord avec le fait que la

distance Pd-H est bien plus courte dans **5-14** que dans **5-13** et par une longueur de liaison CH bien plus longue :  $d_{C_2H_2} = 1,84 \text{ \AA}$  dans **5-14** alors que  $d_{C_4H_1} = 1,15 \text{ \AA}$  dans **5-13**. L'énergie libre d'activation pour la  $\beta$ -élimination est du même ordre de grandeur que celles observées précédemment ( $3,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). L'intermédiaire **5-15** formé est moins stable que l'intermédiaire **5-14** à cause de la double liaison *endo*-cyclique formée ce qui accroît la tension de cycle. Finalement, le composé indolique **P5-2** est libéré avec un gain en enthalpie libre de  $14,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  grâce en majeure partie au gain entropique mais aussi à la restauration de l'aromaticité ( $\Delta E + ZPE = -1,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).

## 4.7 Formation des produits P6-1 et P6-2

Contrairement aux formations des produits **P5-1** et **P5-2** qui ont lieu en chaîne, les deux produits **P6-1** et **P6-2** sont formés par un mécanisme en parallèle (Figure 4.14). La première étape est le positionnement du palladium proche des hydrogènes

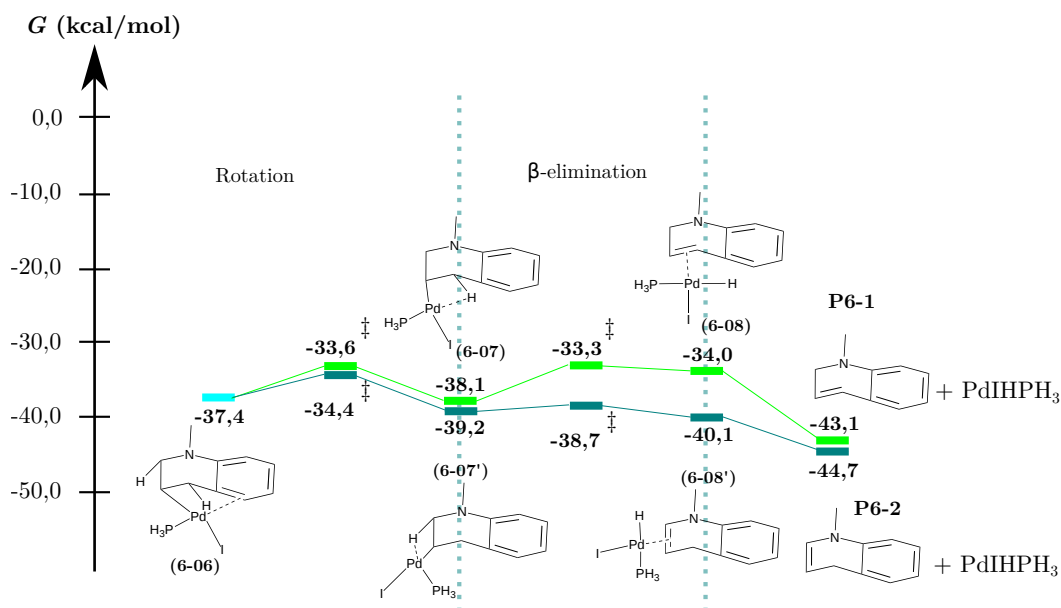


FIGURE 4.14 – Formation des produits **P6-1** et **P6-2**

afin de former une liaison agostique. Les deux barrières associées sont assez semblables :  $3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour **6-06-TS** et  $3,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$  **6-06'-TS**. La différence en enthalpie libre entre les intermédiaires **6-07** et **6-07'** est seulement de  $1,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Cependant, cette différence croît à  $4,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  entre les deux complexes activés de  $\beta$ -élimination **6-07-TS** et **6-07'-TS** et même à  $6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  entre les deux produits de  $\beta$ -élimination **6-08** et **6-08'**. Cette différence peut provenir soit d'une

différence de stabilité des alcènes formés, soit d'une différence d'énergie de complexation entre les deux alcènes. Comme les deux alcènes *endo* **P6-1** et **P6-2** ne présentent qu'une faible différence d'enthalpie libre de 1,6 kcal.mol<sup>-1</sup>, on en déduit que la différence de comportement provient d'une différence d'enthalpie libre de complexation par le palladium. En effet, la double liaison est conjuguée avec la paire libre de l'atome d'azote dans **6-08'** ce qui va enrichir l'alcène et donc favoriser la complexation. De plus, le doublet de l'azote dans **6-07'** vient affaiblir la liaison C-H en interagissant avec la  $\sigma^*$  C-H (Figure 4.15). Cette analyse est confortée par la distance C-H plus grande dans **6-07'** (1,22 Å) que dans **6-07** (1,20 Å), dans **5-09** (1,18 Å) et dans **5-13** (1,15 Å). Elle est tout de fois comparable à la distance C-H dans **5-14** (1,21 Å) qui possède la même conformation, c'est-à-dire l'hydrogène en  $\alpha$  de l'amine.

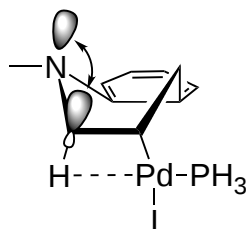


FIGURE 4.15 – Affaiblissement de la liaison C-H par l'atome d'azote

Finalement, les deux produits **P6-1** et **P6-2** sont moins stables que l'indole **P5-2** de respectivement 16,4 et 18,0 kcal.mol<sup>-1</sup>. L'indole **P5-2** est ainsi le produit cinétique et thermodynamique de la réaction.

## 4.8 Conclusion

Nous avons dans ce chapitre obtenu le mécanisme détaillé de la formation de l'indole **P5-2** ainsi que des trois autres produits (**P5-1**, **P6-1** et **P6-2**) par la réaction de Heck intramoléculaire en partant de la N-allyl-2-iodo-aniline.

Nous avons pu constater que l'étape cinétiquement déterminante de la réaction est l'étape d'addition oxydante dans la liaison carbone-halogène même si dans notre cas cette barrière reste assez faible (10,2 kcal.mol<sup>-1</sup>).

Dans cette étape, le palladium peut se lier à trois sites différents : l'alcène, la liaison carbone-halogène et l'atome d'azote. Conformément à l'étude menée dans le chapitre précédent, le palladium ne se lie pas à l'azote mais passe par un intermédiaire lié à la fois à l'allyle et à la liaison carbone-halogène. Toujours en accord avec les résultats du chapitre précédent, cet intermédiaire est stable pour toutes les méthodes sauf B3LYP. La complexation du palladium à l'alcène favorise la réaction d'addition

oxydante et contraste avec les résultats obtenus pour la réaction intermoléculaire [Surawatanawong 2008].

L'addition oxydante est l'étape qui permet d'expliquer la régiosélectivité de la réaction. Comme observé expérimentalement, la formation d'un cycle à 5 chaînons est favorisé à la fois cinétiquement et thermodynamiquement.

La formation des oléfines finales une fois le cycle fermé se fait de manière séquentielle pour les cycles à 5 chaînons **P5-1** et **P5-2**. Tout d'abord, **P5-1** est formé complexé sur le palladium avec une barrière d'activation de 7,3 kcal.mol<sup>-1</sup>. La formation de l'indole **P5-2** à partir de l'alcène *exo* complexé se fait avec une barrière inférieure à 1,5 kcal.mol<sup>-1</sup>. La force motrice de ce transfert d'hydrogène étant à la fois la réaction de  $\beta$ -addition et la formation d'un noyau aromatique indolique.

En ce qui concerne la formation des cycles à 6 chaînons, ceux-ci peuvent être obtenus par des réactions parallèles. Grâce à la conjugaison de l'alcène avec l'atome d'azote la formation de **P6-2** est légèrement plus rapide que celle de **P6-1** :  $\Delta G^\ddagger = 3,0$  *vs.* 4,1 kcal.mol<sup>-1</sup> et plus exergonique de 1,6 kcal.mol<sup>-1</sup> :  $\Delta G = -7,3$  *vs.* -5,7 kcal.mol<sup>-1</sup>.



# Aza-inhibition : Isolement d'un intermédiaire réactionnel dans la réaction de Heck

---

## Sommaire

<b>5.1</b>	<b>Contexte expérimental</b>	<b>77</b>
<b>5.2</b>	<b>Approche adoptée pour cette étude</b>	<b>80</b>
<b>5.3</b>	<b>Étude théorique de l'inhibition dans le cas de l'allyl-aniline, de l'allyl(benzoyl)amine et de l'allyl(benzyl)-amine</b>	<b>80</b>
5.3.1	Étude du mécanisme de formation de l'amino-complexe	80
5.3.2	Comparaison de l'allyl(benzoyl)amine et l'allyl(benzyl)amine	82
<b>5.4</b>	<b>Étude théorique de la variation de l'halogène et du groupement de l'amine</b>	<b>87</b>
5.4.1	Influence de l'halogène	87
5.4.2	Influence du groupement de l'amine	88
<b>5.5</b>	<b>Étude théorique d'une autre variation : fluoration du carbone benzylique.</b>	<b>93</b>
5.5.1	Étude des géométries du complexe <b>(2)</b>	94
5.5.2	Étude des enthalpies libres d'activation de formation du complexe amino.	95
5.5.3	Étude de la stabilité des complexes amino <b>(3)</b>	96
5.5.4	Étude de la stabilité des alcènes finaux <b>(4)</b> et <b>(5)</b>	96
<b>5.6</b>	<b>Rationalisation des résultats</b>	<b>97</b>
<b>5.7</b>	<b>Conclusion sur l'aza-inhibition de la réaction de Heck</b>	<b>99</b>

---

## 5.1 Contexte expérimental

Nous avons vu précédemment que la réaction de Heck était une méthode de choix pour la formation d'hétérocycles azotés comme l'indole à partir d'un dérivé de l'allylamine. De plus, nous avons vu que l'atome d'azote ne joue pas un rôle



direct dans la réaction. Cependant, en 2002 [Clique 2003], le laboratoire de Chimie Organique 1 de l'Université Claude Bernard de Lyon a isolé un intermédiaire réactionnel où le palladium forme un complexe  $\sigma$ -alkyle avec l'atome d'azote en partant du diméthyl 1-iodonaphthalen-2-yl-méthylène malonate. Les conditions opératoires sont présentées Figure 5.1.

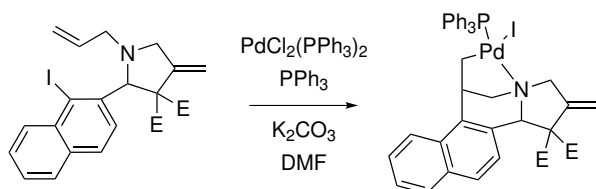


FIGURE 5.1 – Conditions opératoires pour l'isolement du  $\sigma$ -alkyle pour le diméthyl 1-iodonaphthalèn-2-yl-méthylène malonate. E : COOEt

Plus récemment Brogini *et al.* [Beccalli 2006] ont observé le même type d'inhibition mais cette fois-ci pour le dérivé de l'iodobenzène présenté Figure 5.2.

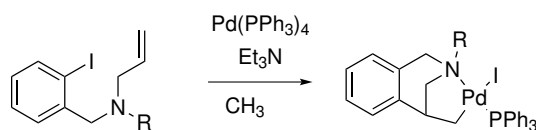


FIGURE 5.2 – Réaction de l'allyl(iodobenzyl)amine en présence de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et  $\text{Et}_3\text{N}$  comme base.

La molécule de départ correspond à la molécule que nous avons étudiée précédemment avec un groupement  $\text{CH}_2$  en plus entre le phényl et l'azote.

Ce complexe se situe avant l'étape de  $\beta$ -élimination dans le cycle catalytique de Heck : la présence de l'hétéroatome inhibe la réactivité de la molécule comme présenté Figure 5.3.

Le groupement sur l'atome d'azote (méthyle, allyle ou cyclohexyle) ne semble pas avoir de grande influence sur le rendement en complexe  $\sigma$ -alkyle isolé.

D'autres variations autour de cette inhibition ont été étudiées par ce même groupe en 2010 [Beccalli 2010]. Les influences de la nature de l'halogène, de la substitution du noyau aromatique et de la nature du carbone benzylique sur le rendement en complexe  $\sigma$ -alkyle ont été considérées (Figure 5.4).

Tout d'abord, de manière intéressante, aucun complexe intermédiaire n'a pu être isolé lorsque le groupement benzylique a été remplacé par un groupement carbonyle (Figure 5.5). Les auteurs en conclurent que la nature  $\text{sp}^3$  du carbone benzylique est essentielle à la formation d'un complexe  $\sigma$ -alkyle. Notons que le groupement carbonyle intervient sur deux aspects :

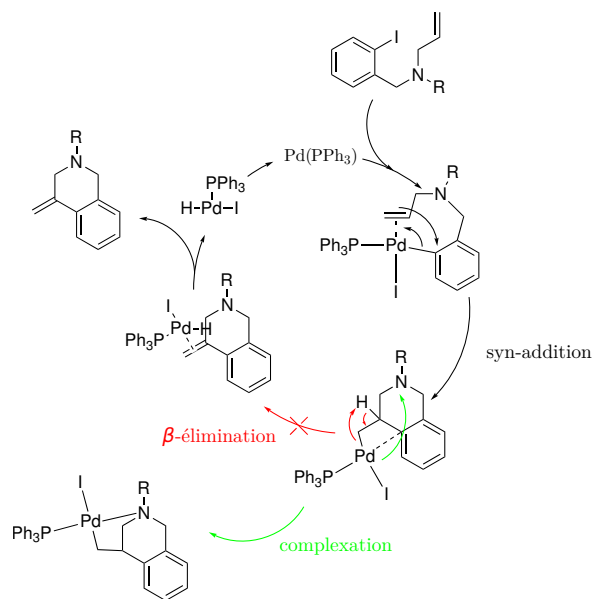


FIGURE 5.3 – Mécanisme de l'inhibition par l'azote de la réaction de Heck.

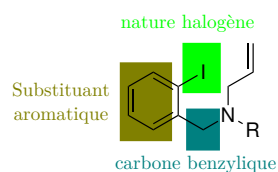
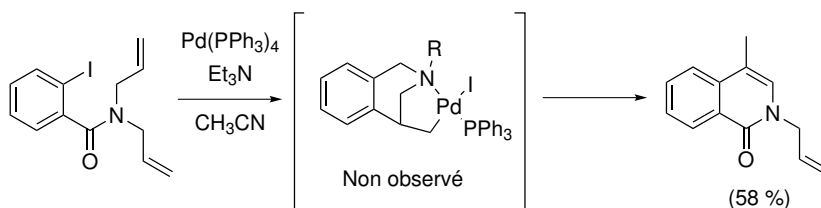


FIGURE 5.4 – Différentes variations proposées pour l'étude de l'aza-inhibition pour le dérivé de l'iodobenzène.

- la géométrie qu'il impose favorise la  $\beta$ -élimination ;
- il change l'environnement électronique de l'azote.

FIGURE 5.5 – Bilan réactionnel de la réaction de l'allyl(benzoyl)amine en présence de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et  $\text{Et}_3\text{N}$  comme base.

Lors du remplacement de l'iode par un atome de brome dans le diallyl-(benzyl)amine le rendement chute de 66 à 25 % (Figure 5.6). Par contre, la substitution d'un hydrogène par un groupement methoxy en *para* du brome ne fait quasiment pas varier le rendement ( $r = 28\%$ ). La substitution en *para* ne semble

donc pas avoir d'influence sur l'inhibition par l'azote.

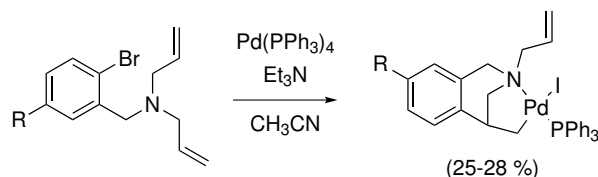


FIGURE 5.6 – Réaction de l'allyl(bromobenzyl)amine en présence de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et  $\text{Et}_3\text{N}$  comme base.

## 5.2 Approche adoptée pour cette étude

Pour comprendre les raisons de cette inhibition nous nous sommes d'abord intéressés aux cas de l'allyl(benzoyl)amine où l'intermédiaire  $\sigma$ -alkyle n'a pas pu être isolé et au cas de l'allyl(benzyl)amine où il a été isolé. Le cas de l'allylaniline étudié au chapitre précédent a été ajouté comme référence.

Une fois notre approche validée, nous nous sommes intéressés aux autres variations testées expérimentalement sur la formation du complexe amino- $\sigma$ -alkyle : la nature de l'halogène et du groupement de l'amine.

Enfin, nous avons testé une autre variation non testée : la fluoration du carbone benzylique.

Les calculs ont été effectués au même niveau que précédemment : BP86 avec les bases 6-311++G(2d,p) pour les atomes H,C,N,O,F, LANL08(d) pour les atomes P,Cl,Br,I et LANL2TZ(f) pour l'atome Pd. Les calculs de population électronique de la paire libre ont été faits à l'aide de la méthode des orbitales naturelles (nbo en anglais).

## 5.3 Étude théorique de l'inhibition dans le cas de l'allylaniline, de l'allyl(benzoyl)amine et de l'allyl(benzyl)amine

### 5.3.1 Étude du mécanisme de formation de l'amino-complexe

Pour pouvoir comparer les formations du complexe  $\sigma$ -alkyle, nous avons calculé le chemin réactionnel du complexe de palladium après l'addition oxydante jusqu'au complexe avec l'azote comme présenté Figure 5.7.

La première étape étudiée est donc la syn-addition pour former soit un cycle à 5 pour l'allylaniline, soit un cycle à 6 dans le cas de l'allyl(benzoyl)amine et de

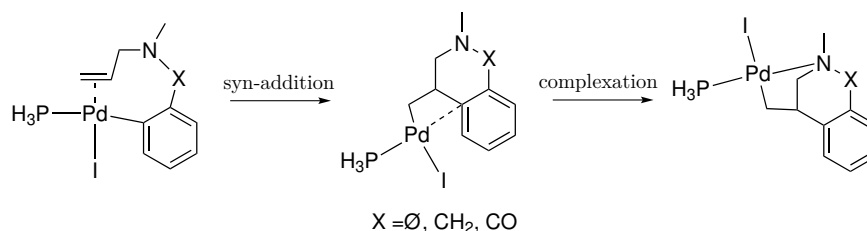


FIGURE 5.7 – Chemin réactionnel étudié pour la formation du complexe  $\sigma$ -alkyle.

l'allyl(benzyl)amine. Nous avons également calculé l'énergie des deux produits alcène issus de la décomplexation de  $\text{PdHIPH}_3$  présentés Figure 5.8. Les molécules pour la benzylamine seront notées (**Y-CH<sub>2</sub>**), pour la benzoylamine (**Y-CO**) et (**Y- $\emptyset$** ) pour l'aniline.

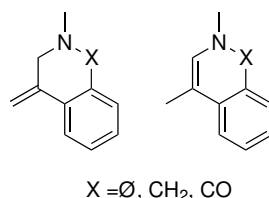


FIGURE 5.8 – Alcènes finaux étudiés pour l'étude de la formation du complexe  $\sigma$ -alkyle.

Les enthalpies libres sont calculées relativement au complexe avec l'alcène issu de l'addition oxydante dans la liaison C-I noté (**1**) et sont reportées Figure 5.9.

Les enthalpies libres d'activation pour la formation du cycle sont à peu près les mêmes dans les trois cas allant de 4,3 kcal.mol<sup>-1</sup> pour l'aniline à 4,9 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la benzylamine. De plus, les enthalpies libres de réaction de fermeture de cycle sont quasiment identiques. La formation des cycles est légèrement plus exergonique pour les cycles à 6 (19,7 kcal.mol<sup>-1</sup> et 20,5 kcal.mol<sup>-1</sup>) que pour le cycle à 5 (18,9 kcal.mol<sup>-1</sup>).

La différence se fait au niveau du passage du complexe  $\pi$ -benzénique (**2**) à l'aza-complexe (**3**). La barrière est de 1,1 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la benzylamine alors qu'elle est de 5,3 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la benzoylamine et de 7,0 kcal.mol<sup>-1</sup> pour l'aniline. La formation du complexe est donc beaucoup plus facile dans le cas de la benzylamine, ce qui est en accord avec l'expérience où le complexe amino est seulement observé dans ce cas. De plus, l'enthalpie de réaction de complexation est de 15,7 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la benzylamine et de 3,9 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la benzoylamine et de 4,8 kcal.mol<sup>-1</sup> pour l'aniline. Par conséquent, étant donné la grande stabilité de le complexe amino (**3**) formé dans le cas de la benzylamine, l'étape de complexation n'est pas équilibrée. La formation de (**3**) est donc favorisée cinétiquement et thermodynamiquement dans

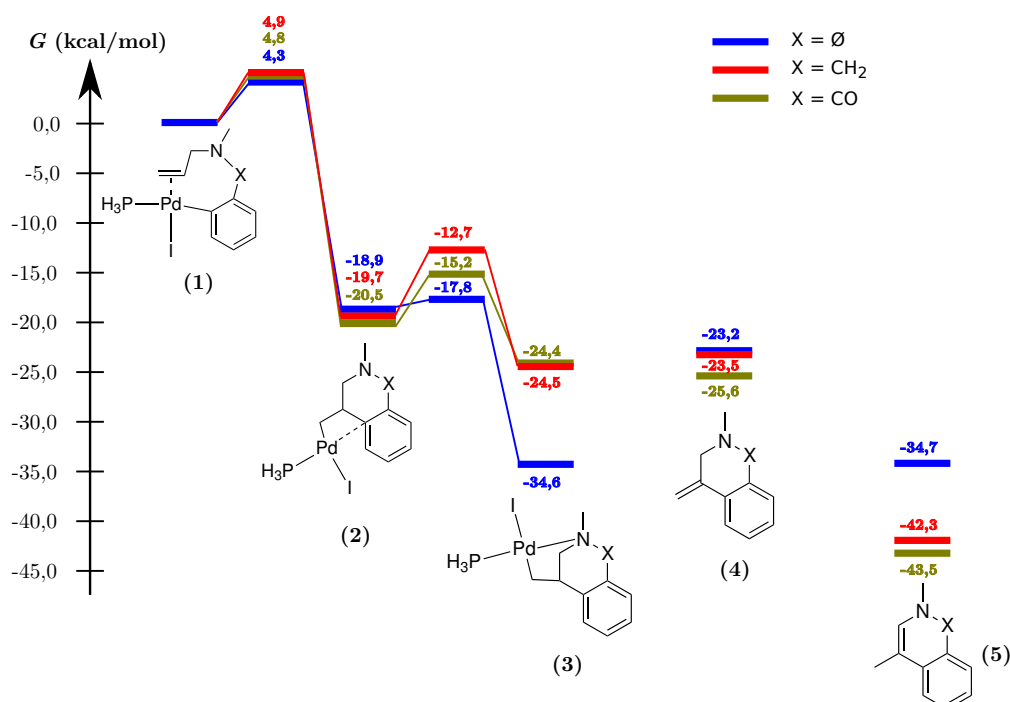


FIGURE 5.9 – Étape de syn-addition et de formation du complexe  $\sigma$ -alkyle dans le cas de l'allylaniline, de l'allyl(benzoyl)amine et de l'allyl(benzyl)amine.

ce cas. Dans le cas de la benzoylamine et de l'aniline, la complexation est une étape équilibrée. On peut donc revenir au complexe (2) et effectuer la  $\beta$ -élimination (cf. Figure 5.10).

Si on s'intéresse maintenant aux produits finaux, on peut constater que la benzylamine est le seul cas où l'alcène endo (5- $\text{CH}_2$ ) est aussi stable alors que le complexe (3- $\text{CH}_2$ ) alors que pour dans les deux autres cas l'alcène final (5) est nettement plus stable : 19,1 kcal.mol<sup>-1</sup> pour CO et 17,8 kcal.mol<sup>-1</sup> pour l'aniline. De plus, si on considère cette fois-ci l'alcène (4- $\text{CH}_2$ ), le complexe amine (3- $\text{CH}_2$ ) est plus stable de 11,4 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cela peut expliquer le fait qu'expérimentalement même en chauffant à reflux, le complexe (3- $\text{CH}_2$ ) n'évolue pas vers le produit de Heck pour la benzylamine alors que les complexes (3- $\emptyset$ ) et (3-CO) n'ont pas pu être isolés.

### 5.3.2 Comparaison de l'allyl(benzoyl)amine et l'allyl(benzyl)amine

Pour mieux comprendre les différences entre (3-CO) et (3- $\text{CH}_2$ ), et voir si les différences venaient plus de la géométrie imposée par le carbone  $\text{sp}^2$  du carbonyle ou par l'aspect électronique, nous avons décidé d'étudier deux molécules modèles où le groupement  $\text{PdIPH}_3$  a été remplacé par un atome d'hydrogène, représentées Figure

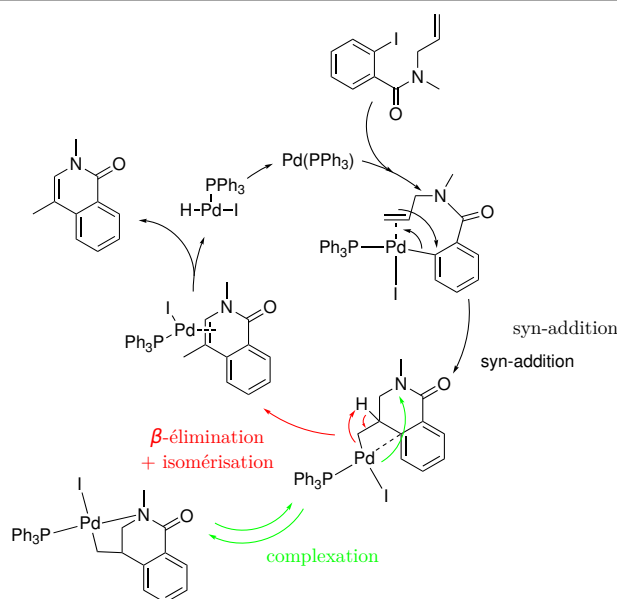


FIGURE 5.10 – Mécanisme de l'inhibition par l'azote de la réaction de Heck.

5.11. Elles sont notées respectivement (**3-m-CO**) et (**3-m-CH<sub>2</sub>**). Les géométries ont été optimisées en BP86/6-311++G(2d,p).

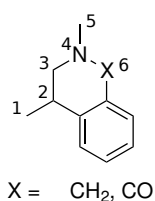


FIGURE 5.11 – Molécules modèles dans le cas de l'allyl(benzoyl)amine et de l'allyl(benzyl)amine.

Les deux géométries sont très similaires comme on peut le voir Figure 5.12. La seule différence vient de l'atome d'azote qui est quasiment plan dans (**3-m-CO**) avec un angle dièdre  $\widehat{3456}$  valant  $167^\circ$  alors que dans (**3-m-CH<sub>2</sub>**) celui-ci vaut  $122^\circ$ . Ceci provient de la conjugaison du doublet de l'azote avec le carbonyle dans le cas de la benzoylamine, ce qui le rend moins disponible. Cette différence se voit également lorsque l'on regarde la population de la paire libre. La population de paire libre de l'azote est de 1,87 électrons dans la molécule (**3-m-CH<sub>2</sub>**) alors qu'elle n'est plus que de 1,63 électrons dans la molécule (**3-m-CO**). L'azote est donc moins nucléophile dans (**3-m-CO**) que dans (**3-m-CH<sub>2</sub>**).

Si on s'intéresse maintenant aux orbitales les plus hautes occupées (HO) représentées Figure 5.13, ce qui correspond dans notre cas au doublet non liant de l'azote, on peut constater que dans le cas de (**3-m-CO**), celle-ci est destabilisée

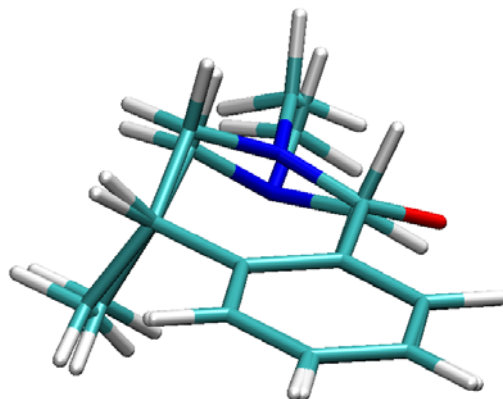


FIGURE 5.12 – Géométries superposées des molécules modèles dans le cas de l'allyl(benzoyl)amine et de l'allyl(benzyl)amine.

par un recouvrement anti-liant avec une orbitale  $p$  de l'atome d'oxygène.

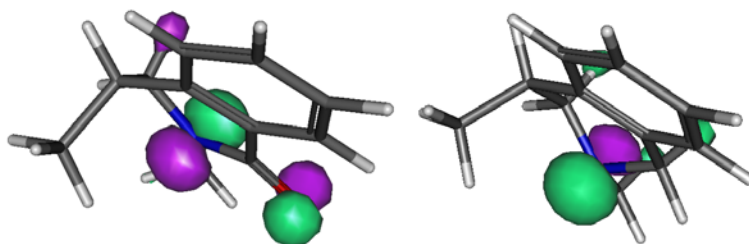


FIGURE 5.13 – Allure de la HO pour **(3-m-CO)** à gauche et **(3-m-CH<sub>2</sub>)** à droite

Par conséquent, le recouvrement liant entre l'orbitale  $dz^2$  du palladium et l'orbitale  $p$  de l'azote va être amoindri par un recouvrement secondaire anti-liant avec l'atome d'oxygène. Cela permet d'expliquer la différence d'enthalpie libre de réaction de complexation observée précédemment entre **(3-CH<sub>2</sub>)** et **(3-CO)**.

Intéressons nous maintenant à la position relative par rapport au phényle du groupement méthyle du carbone 1, on peut voir sur la Figure 5.12 que celle-ci est peu affectée par le groupement carbonyle. La géométrie imposée par le carbone  $sp^2$  ne favorise donc pas *a priori* la  $\beta$ -élimination. Cependant, si on regarde cette fois-ci les géométries des complexes **(2-CO)** et **(2-CH<sub>2</sub>)** sur les Figures 5.14 et 5.15, on peut voir que la coordination sur le groupement phényle n'est pas identique. En effet, elle se fait principalement par l'atome de carbone 8 pour **(2-CH<sub>2</sub>)** alors qu'elle se fait à la fois sur les atomes de carbone 8 et 9 pour **(2-CO)**. Cela vient du fait que le groupement carbonyle est un groupement désactivant *meta* alors que le groupement  $CH_2$  est un groupement activant *meta/para*.

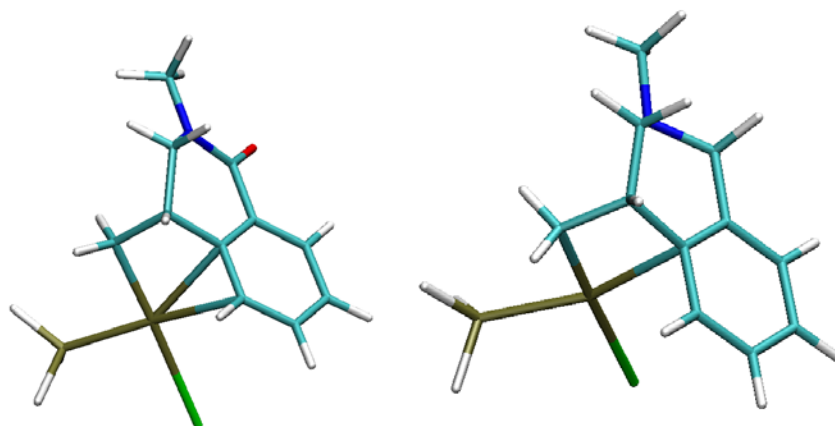


FIGURE 5.14 – Géométries de **(2-CO)** à gauche et **(2-CH<sub>2</sub>)** à droite

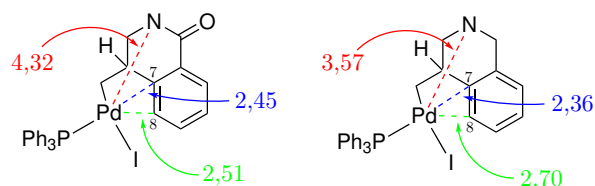


FIGURE 5.15 – Distances pour les géométries de **(2-CO)** à gauche et **(2-CH<sub>2</sub>)** à droite

L'angle dièdre Pd-C=C-H<sub>β</sub> est donc plus petit, en valeur absolue, dans **(2-CO)** à environ  $-99^\circ$  alors qu'il vaut  $-130^\circ$  dans **(2-CH<sub>2</sub>)**. De plus comme le groupement carbonyle est désactivant, la décomplexation du palladium au benzène est plus facile dans **(2-CO)** que dans **(2-CH<sub>2</sub>)** ce qui favorise la  $\beta$ -élimination en diminuant la barrière de rotation pour former la liaison agostique entre le palladium et le H<sub>β</sub>.

Nous avons donc calculé les barrières de rotation pour la formation des complexes avec une liaison agostique (**7**) pour les comparer aux barrières de formation du complexe amino (**3**). La rotation était l'étape cinétiquement déterminante une fois le cycle formé dans le cas X=∅ comme nous l'avons vu dans le chapitre 4.5 p 70. Les enthalpies libres sont reportées sur la Figure 5.16.



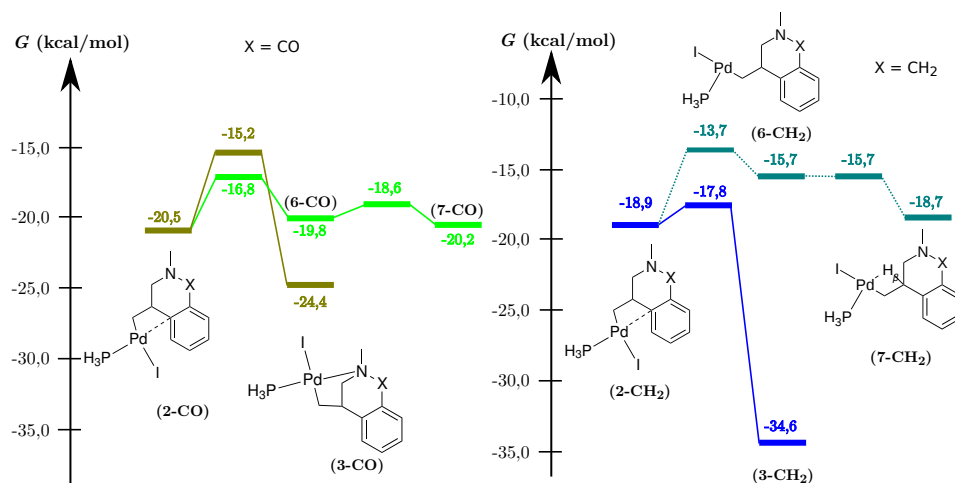


FIGURE 5.16 – Étape de complexation et de rotation dans le cas de l'allyl(benzoyl)amine et de l'allyl(benzyl)amine.

On observe bien une inversion dans l'ordre des deux états de transition entre le (benzyl)amine et la (benzoyl)amine.

On peut aussi envisager de faire la rotation dans l'autre sens à partir du complexe amino afin de former le pré-complexe de  $\beta$ -élimination. Cependant, la décomplexation de l'amine conduit à un intermédiaire réactionnel qui est tricoordonné ce qui est moins favorable que de revenir au complexe **(2)** qui lui est coordonné sur le phényle. Les états de transition correspondant à la décomplexation de l'azote pour cette rotation se situent respectivement à  $-27,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour CO et  $-28,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour  $\text{CH}_2$ , soit légèrement au dessus des autres états de transition pour ces deux composés. La rotation est donc dans le cas de  $\text{CH}_2$  clairement défavorable avec une barrière de  $21,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Dans le cas de la benzoylamine, la rotation depuis **(2-CO)** est plus favorable de  $2,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$  que la rotation depuis **(3-CO)** (Figure 5.17). Les autres étapes de rotation (**(8-CO)**  $\rightarrow$  **(9-CO)**  $\rightarrow$  **(7-CO)**) se font avec de faibles barrières inférieures à  $3,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . La rotation depuis le complexe amine est donc possible dans le cas de la benzoylamine avec des barrières légèrement supérieure à celle de la rotation depuis le complexe benzène **(2-CO)**.

En conclusion l'ajout du groupement carbonyle influe à la fois sur l'azote ce qui défavorise la formation de l'aza-complexe **(3-CO)** mais aussi sur le groupement phényle ce qui favorise la rotation pour la  $\beta$ -élimination.

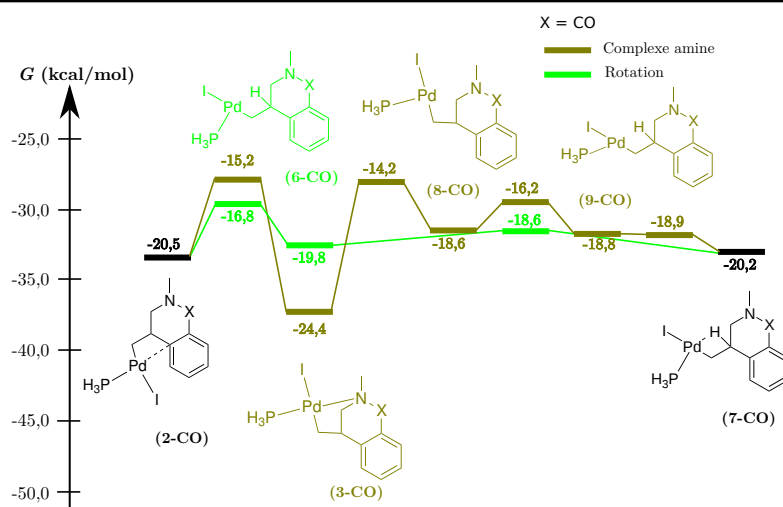


FIGURE 5.17 – Étape de complexation et de rotation dans le cas de l'allyl(benzoyl)amine.

## 5.4 Étude théorique de la variation de l'halogène et du groupement de l'amine

Pour tester les autres variations proposées dans l'article expérimental, nous avons fait varier la nature de l'halogène (Cl, Br, I) et du groupement porté par l'azote. Nous avons choisi un deuxième groupement allyle comme dans l'article, un groupement encombrant (tertiobutyle noté  $t\text{Bu}$ ), un groupement mésomère attracteur (phényle noté Ph) et un groupement inductif attracteur (trifluorométhyle noté  $\text{CF}_3$ ).

### 5.4.1 Influence de l'halogène

La molécule choisie pour faire varier l'halogène est représentée Figure 5.18.

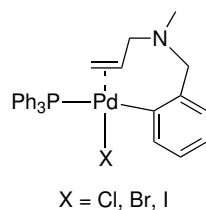


FIGURE 5.18 – Molécules étudiées pour la variation de l'halogène

Les enthalpies libres des différents intermédiaires relativement à (1) sont données dans la Table 5.2

Il n'y a aucune influence notable entre les différents halogènes. La différence de rendement observée expérimentalement est certainement due à l'étape d'insertion

Halogène	Cl	Br	I
(1)	0,0	0,0	0,0
(1-TS)	4,1	3,6	4,3
(2)	-19,6	-19,8	-18,9
(2-TS)	-18,3	-18,3	-17,8
(3)	-35,3	-35,6	-34,6
(4)	-21,8	-22,8	-23,2
(5)	-33,3	-34,3	-34,7

TABLE 5.1 – Enthalpies libres (en kcal.mol<sup>-1</sup>) des différents intermédiaires et états de transition pour les différents halogènes

oxydante. En effet, celle-ci est plus facile dans le cas de l'iode que dans le cas du brome [Lan 2012] ce qui expliquerait le rendement moindre pour le brome.

#### 5.4.2 Influence du groupement de l'amine

La molécule choisie pour faire varier le groupement porté par l'amine est donnée Figure 5.19

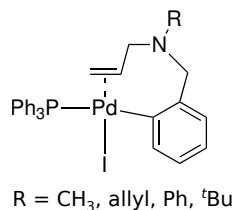


FIGURE 5.19 – Molécules étudiées pour la variation du groupement de l'amine

Les enthalpies libres sont calculées relativement au complexe avec l'alcène issu de l'addition oxydante dans la liaison C–I noté (1) et sont reportées Figure 5.20. Nous avons rajouté les valeurs pour le groupement -CH<sub>3</sub>, (*cf.* § 5.3 de ce chapitre).

Comme précédemment dans la partie 5.3, il n'y a pas de différence dans l'étape de syn-addition. La différence se fait sur l'étape de complexation.

##### 5.4.2.1 Étude des enthalpies libres d'activation de formation du complexe amino.

Les enthalpies libres d'activation sont reportées dans la Table 5.2.

Groupement	CH <sub>3</sub>	allyle	<sup>t</sup> Bu	Ph	CF <sub>3</sub>
$\Delta_r G_{2 \rightarrow 3}^\ddagger$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	1,1	1,2	1,0	2,6	2,7

TABLE 5.2 – Enthalpies libres (en kcal.mol<sup>-1</sup>) d'activation de formation du complexe amino- $\sigma$ -alkyle pour les différents groupements de l'amine.

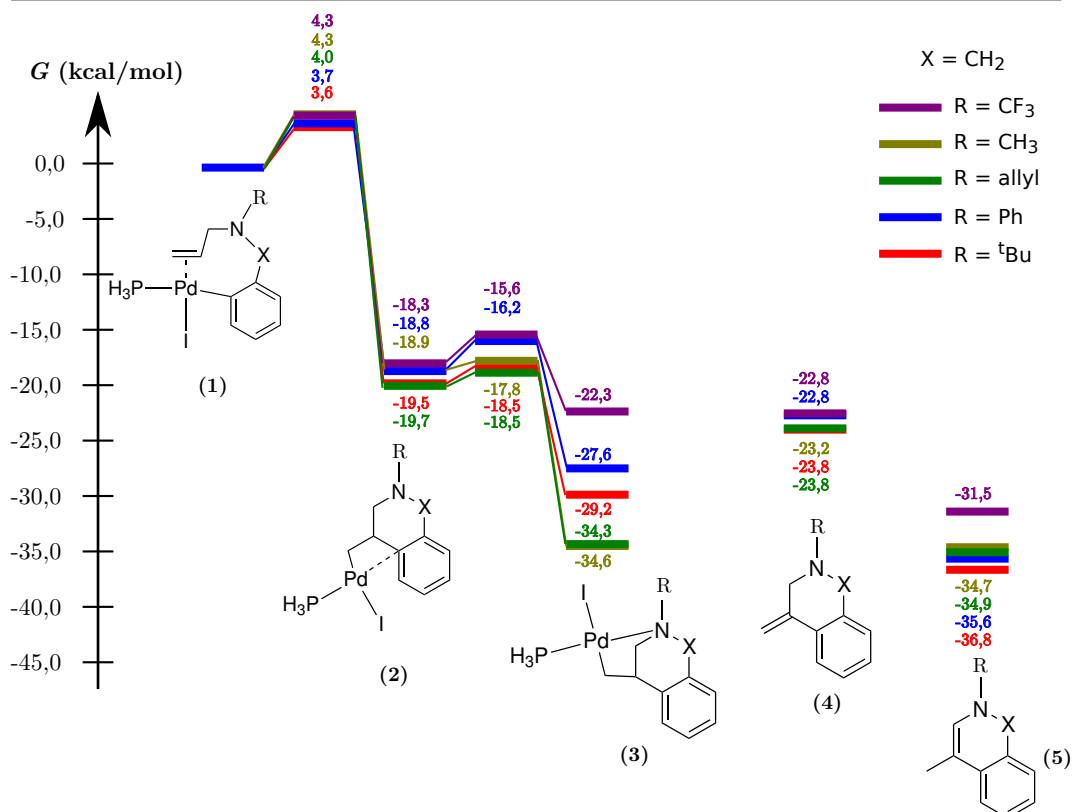


FIGURE 5.20 – Étape de syn-addition et de formation du complexe  $\sigma$ -alkyle pour les différents groupes de l'amine.

On peut tout d'abord remarquer que les enthalpies d'activation restent relativement faibles pour tous les groupements si on compare à celles obtenues précédemment pour la benzoylamine et l'aniline. Cependant, l'ajout d'un groupement électroattracteur (mésomère ou inductif attracteur) augmente bien la barrière passant de 1,1 à respectivement 2,6 et 2,7 kcal.mol<sup>-1</sup>. Par contre, l'effet encombrant du groupement porté par l'amine ne semble pas avoir d'influence sur la valeur de la barrière d'activation. Les valeurs des distances  $d(\text{Pd} - \text{C})$  entre le palladium et le carbone benzylique et  $d(\text{Pd} - \text{N})$  entre le palladium et le groupement de l'amine dans le complexe (2-TS) et la variation de ces distances  $\Delta d$  entre les complexes (2) et (2-TS) sont reportées dans la Table 5.3. Le complexe benzoylamine (CO) étudié précédemment a été ajouté comme référence. Une valeur négative signifie que la distance est plus courte dans l'état de transition que dans le réactif.

Nous pouvons remarquer que les états de transition dans le cas des groupements CH<sub>3</sub>, allyle et <sup>t</sup>Bu sont des états de transition très précoces, caractérisés par une variation  $\Delta d(\text{Pd} - \text{C})$  très petite. Ceci peut s'expliquer par le fait que tous

Groupelement	CH <sub>3</sub>	allyle	<sup>t</sup> Bu	Ph	CF <sub>3</sub>	CO
$d(\text{Pd} - \text{N})$	3,09	3,07	3,19	2,99	2,89	3,14
$\Delta d(\text{Pd} - \text{N})$	-0,48	-0,45	-0,26	-0,65	-0,68	-1,19
$d(\text{Pd} - \text{C})$	2,36	2,35	2,35	2,35	2,35	2,45
$\Delta d(\text{Pd} - \text{C})$	0,09	0,12	0,06	0,17	0,32	0,49

TABLE 5.3 – Distances palladium-carbone benzylique et distances palladium-azote pour les différents groupements de l'amine.

ces groupements sont donneurs par hyperconjugaison et donc que l'azote est très nucléophile. Remarquons aussi que dans le cas du groupement encombrant <sup>t</sup>Bu, la variation de distance  $\Delta d(\text{Pd} - \text{N})$  observée est beaucoup plus petite que dans les autres cas. Cette différence provient certainement de la répulsion stérique entre le palladium et ce groupement dans l'état de transition.

Dans le cas des groupement attracteurs Ph et CF<sub>3</sub>, les variations de distances  $\Delta d(\text{Pd} - \text{N})$  et  $\Delta d(\text{Pd} - \text{C})$  sont beaucoup plus grandes en valeur absolue. Les états de transition sont donc plus tardifs mais reste quand même relativement précoces par rapport à CO avec des distances  $d(\text{Pd} - \text{C})$  plus courtes que les distances  $d(\text{Pd} - \text{N})$  dans le complexe activé (**2-TS**).

#### 5.4.2.2 Étude de la stabilité des complexes amino (**3**)

Les enthalpies libres de réaction de complexation (**2**) → (**3**) sont données dans la Table 5.4

Groupelement	CH <sub>3</sub>	allyle	<sup>t</sup> Bu	Ph	CF <sub>3</sub>
$\Delta_r G$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-15,7	-14,6	-9,7	-8,8	-4,0

TABLE 5.4 – Enthalpies libres (en kcal.mol<sup>-1</sup>) de formation du complexe amino- $\sigma$ -alkyle (**3**) à partir de (**2**) pour les différents groupements de l'amine.

Les enthalpies libres de réaction de complexation sont relativement semblables dans le cas du groupement CH<sub>3</sub> et du groupement allyle. Cependant, on observe que cette enthalpie chute à 9,7 kcal.mol<sup>-1</sup> dans le cas du groupement <sup>t</sup>Bu. Cette différence est due à la gêne stérique qui déstabilise le complexe amino (**3**). Cependant, l'enthalpie libre de réaction reste relativement grande.

Dans le cas des groupements attracteurs, on observe une différence entre les groupements Ph et CF<sub>3</sub>. Le complexe (**3-CF<sub>3</sub>**) est moins stable que le complexe (**3-Ph**). De fait, le groupement Ph se comporte plus comme le groupement <sup>t</sup>Bu et le groupement CF<sub>3</sub> comme dans les cas de la benzoylamine et de l'aniline vu précédemment. Nous avons donc comme précédemment étudié la population de la paire libre sur les complexes modèles représentés Figure 5.21.

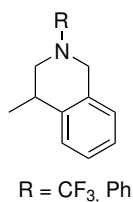


FIGURE 5.21 – Complexes modèles pour l'étude de la population de la paire libre pour les groupement Ph et CF<sub>3</sub>.

Or la population de la paire libre est de manière surprenante plus importante dans le cas de **(3-m-CF<sub>3</sub>)** (1,81 électrons) que dans le cas de **(3-m-Ph)** (1,75 électrons) ce qui est en contradiction avec l'ordre d'enthalpie libre de complexation observée précédemment. Pour essayer de comprendre ce comportement particulier, nous avons fait varier la substitution du groupement CF<sub>3</sub> en substituants des fluors par des hydrogènes comme représenté sur la Figure 5.22.

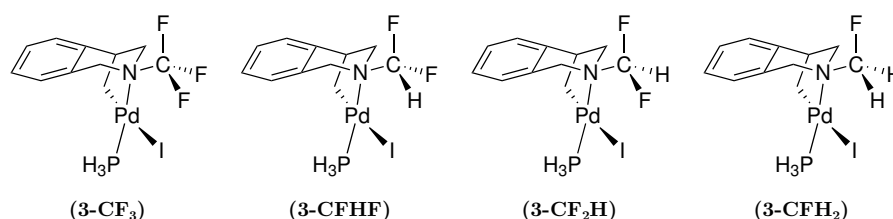


FIGURE 5.22 – Différentes variations étudiées autour de **(3-CF<sub>3</sub>)**.

Les populations des paires libres dans les complexes modèles correspondant et les enthalpies libres de complexation **(2) → (3)** sont données dans la Table 5.5.

Groupement	CF <sub>3</sub>	CFHF	CF <sub>2</sub> H	CFH <sub>2</sub>
Population (e <sup>-</sup> )	1,81	1,79	1,79	1,76
$\Delta_r G$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-4,0	-8,0	-4,6	-9,8

TABLE 5.5 – Populations de la paire libre et enthalpies libres (en kcal.mol<sup>-1</sup>) de formation du complexe amino- $\sigma$ -alkyle **(3)** à partir de **(2)** pour les différents groupements fluoré de l'amine.

Remarquons tout d'abord que de manière étonnante la population de la paire libre croit lorsque l'on augmente le nombre de fluor ce qui est contraire à ce qu'aurait donné un raisonnement sur l'électronégativité. En effet, lorsqu'un atome de fluor est dirigé dans la même direction que la paire libre de l'azote, une paire libre du fluor peut venir enrichir celle-ci (Figure 5.23), ce qui contrebalance l'effet inductif attracteur du fluor.

On peut remarquer de plus que l'enthalpie libre de formation du complexe amino est faible ( $\approx 4$  kcal.mol<sup>-1</sup>) pour les complexes **(3-CF<sub>3</sub>)** et **(3-CF<sub>2</sub>H)**, c'est-à-dire

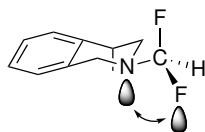


FIGURE 5.23 – Interaction entre les paires libres du fluor et de l'azote.

dans les cas où un atome de fluor se situe du même côté que l'atome d'iode. Ce comportement singulier est sans doute dû à la répulsion entre les doublets non liants du fluor et de ceux de l'azote dans les complexes amino **(3)**.

#### 5.4.2.3 Étude de la stabilité des alcènes finaux **(4)** et **(5)**

La stabilité relative des alcènes **(4)** et **(5)** par rapport aux complexes **(1)** est sensiblement la même dans tous les cas, à l'exception notable du complexe **(5-CF<sub>3</sub>)** qui est moins stable que les autres (Figure 5.20.) Si on s'intéresse maintenant aux différences d'enthalpies entre le complexe **(3)** et le produit **(5)** données Table 5.6, on peut distinguer deux groupes. Le premier contenant CF<sub>3</sub>, Ph et <sup>t</sup>Bu pour lesquels l'alcène final est beaucoup plus stable que le complexe amino. On peut donc en déduire qu'un chauffage à reflux pendant une durée assez longue devrait mener au produit de Heck si la réaction de formation du complexe **(2)** → **(3)** est équilibrée. Le second groupe contenant CH<sub>3</sub> et allyle pour lesquels l'alcène final est quasiment aussi stable que le complexe amino **(3)**. Cela justifie bien que même après un chauffage un reflux, ce complexe ne se transforme pas en produit de Heck.

Groupement	CH <sub>3</sub>	allyle	<sup>t</sup> Bu	Ph	CF <sub>3</sub>
$\Delta_r G_{3 \rightarrow 5}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-0,1	-0,6	-7,6	-8,0	-9,2

TABLE 5.6 – Variation d'enthalpies libres (en kcal.mol<sup>-1</sup>) de formation de l'alcène final **(5)** relativement au complexe amino **(3)**

#### 5.4.2.4 Conclusions des différentes études

En conclusion de cette étude des différents groupements de l'amine, nous pouvons expliquer le comportement observé pour les groupements CH<sub>3</sub> et allyle avec l'observation d'un complexe intermédiaire **(3)** stable même après un chauffage à reflux. En effet, la formation de ce complexe se fait quasiment sans barrière ( $\Delta G^\ddagger \approx 1$  kcal.mol<sup>-1</sup>) et est fortement exergonique ( $\Delta_r G < 10$  kcal.mol<sup>-1</sup>), ce qui empêche la réaction retour **(3)** → **(2)** pour mener au produit de Heck.

Le cas de <sup>t</sup>Bu est à part dans la série des groupements alkyles car la barrière de formation du complexe **(3-<sup>t</sup>Bu)** est du même ordre de grandeur que précédemment

et est fortement exergonique. Cependant, l'alcène final est beaucoup plus stable que ce complexe. Le chauffage à reflux est donc insuffisant pour observer l'équilibration de la réaction  $(\mathbf{3}) \rightarrow (\mathbf{2})$  et par conséquent pour obtenir le produit de Heck dans le cas du groupement encombrant étudié expérimentalement cyclohexyle [Beccalli 2010].

Le cas de  $\text{CF}_3$  est semblable à celui de  $^t\text{Bu}$  avec une barrière de formation du complexe  $(\mathbf{3}\text{-CF}_3)$  relativement faible mais supérieure à celle de  $^t\text{Bu}$ , une forte exergonicité de la réaction de formation  $(\mathbf{2}\text{-CF}_3) \rightarrow (\mathbf{3}\text{-CF}_3)$  et un alcène final  $(\mathbf{5}\text{-CF}_3)$  plus stable que le complexe amino. Ce cas n'a pas été étudié expérimentalement mais nous pouvons supposer que son comportement sera le même que celui d'un groupement encombrant.

Le cas du groupement phényle Ph est celui que l'on attend d'un groupement désactivant. La barrière est légèrement supérieure à celle des groupements alkyles, une faible exergonicité de la réaction de formation  $(\mathbf{2}\text{-Ph}) \rightarrow (\mathbf{3}\text{-Ph})$  ce qui laisse supposer que cette étape sera équilibrée. De plus comme l'alcène final  $(\mathbf{5}\text{-Ph})$  est plus stable que le complexe amino, on peut en conclure qu'un chauffage à reflux devrait mener au produit de la réaction de Heck.

## 5.5 Étude théorique d'une autre variation : fluoration du carbone benzylique.

L'utilisation du groupement  $\text{CF}_3$  sur l'azote n'a pas donné les résultats escomptés, c'est-à-dire une forte augmentation de la barrière d'activation, une faible exergonicité de la réaction de formation  $(\mathbf{2}\text{-CF}_3) \rightarrow (\mathbf{3}\text{-CF}_3)$ . Or nous avons vu précédemment que l'un des intérêts du groupement carbonyle en position benzylique est à la fois de rendre l'azote moins réactif mais aussi d'être un groupement désactivant sur le phényle pour orienter la complexation en position *meta* plus qu'*ortho*. L'idée est alors de fluorer la position benzylique pour à la fois avoir des effets inductifs attracteurs sur le phényle et sur l'azote pour le rendre moins nucléophile. Nous avons alors étudié différentes situations de fluoration possible : les deux hydrogènes du groupement benzylique sont remplacés par des fluor (noté  $\text{CF}_2$  par la suite), par deux groupements trifluorométhyle (noté  $\text{C}(\text{CF}_3)_2$  par la suite), ou par un seul fluor. Dans ce dernier cas, deux positions sont possibles pour l'atome de fluor : soit du même côté que le palladium par rapport au cycle (noté par la suite  $\text{CFH}$ ) soit du côté opposé (noté  $\text{CHF}$ ). Les enthalpies libres sont calculées relativement au complexe avec l'alcène issu de l'addition oxydante dans la liaison  $\text{C-I}$  noté  $(\mathbf{1})$  et sont reportées Figure 5.24. Nous avons rajouté les valeurs pour le groupement



benzylique non fluoré  $\text{CH}_2$ , calculées précédemment au 5.3 de ce chapitre. Comme nous l'avons vu dans les cas précédents l'étape d'insertion n'est pas déterminante et nous ne l'avons pas faite figurer sur ce schéma.

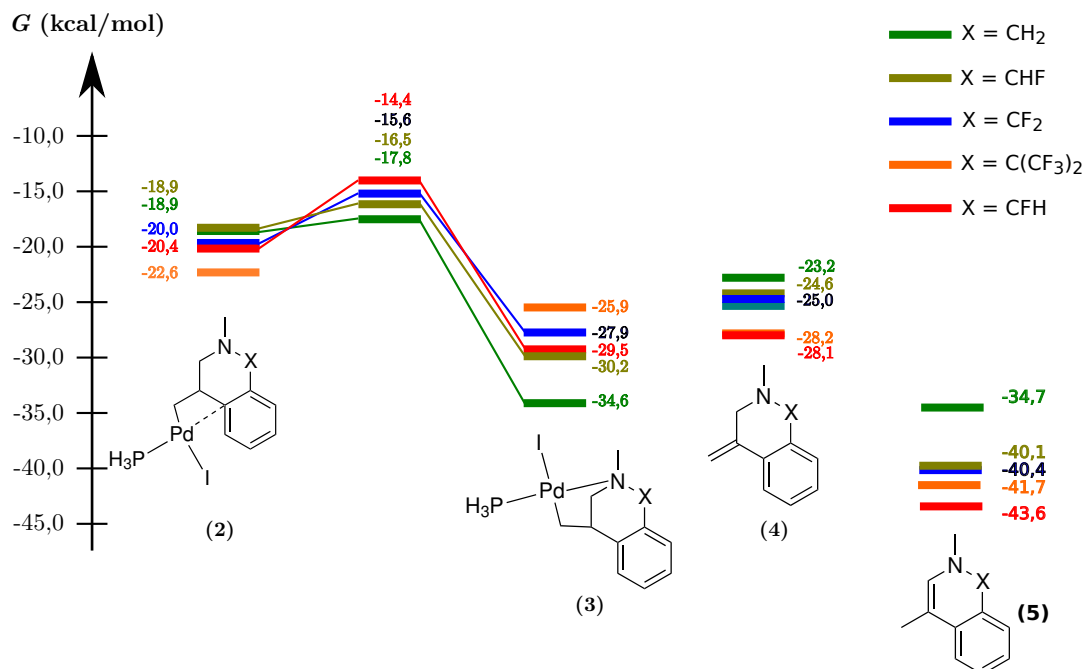


FIGURE 5.24 – Étape de syn-addition et de formation du complexe  $\sigma$ -alkyle pour les différentes possibilités de fluoration du groupement benzylique.

### 5.5.1 Étude des géométries du complexe (2)

Les distances dans le complexe (2) sont données dans la table 5.7. Les numéros des atomes sont précisés sur la Figure 5.25.

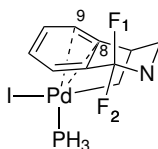


FIGURE 5.25 – Numérotations des atomes pour les différentes possibilités de fluoration du groupement benzylique.

Remarquons tout d'abord que pour toutes les substitutions, le palladium se rapproche du carbone *meta*  $\text{C}_9$ . Le palladium est même uniquement coordonné à ce carbone dans le cas de  $\text{C}(\text{CF}_3)_2$ , ce qui constitue la situation opposée à celle observée pour l'allyl(benzyl)amine. De plus, les deux atomes de fluor ne sont pas équivalents

	CH <sub>2</sub>	CF <sub>2</sub>	C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CFH	CHF	CO
$d$ (Pd-C <sub>8</sub> )	2,36	2,41	2,62	2,51	2,41	2,45
$d$ (Pd-C <sub>9</sub> )	2,70	2,55	2,44	2,52	2,52	2,51
$d$ (C-F <sub>1</sub> )		1,45		1,61		
$d$ (C-F <sub>2</sub> )		1,40			1,54	

TABLE 5.7 – Distances en Å dans le complexe **(2)** pour les différents dérivés fluorés.

dans CF<sub>2</sub>. En effet, il y a un effet anomère entre l'atome d'azote et l'atome de fluor. Il y a une interaction entre le doublet non liant de l'azote et l'orbitale  $\sigma^*$  de la liaison C-F ce qui stabilise la molécule tout en allongeant la distance C-F.

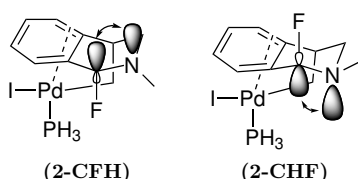


FIGURE 5.26 – Interprétation orbitale de l'effet anomère.

On observe également une inversion du doublet non liant de l'azote dans le cas de **(2-CFH)** pour profiter de cet effet anomère.

### 5.5.2 Étude des enthalpies libres d'activation de formation du complexe amino.

Les enthalpies libres d'activation de la formation du complexe **(2)**  $\rightarrow$  **(3)** sont données Table 5.8.

	CH <sub>2</sub>	CF <sub>2</sub>	C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CFH	CHF
$\Delta_r G_{2 \rightarrow 3}^\ddagger$	1,1	4,4	non trouvé	6,0	2,4

TABLE 5.8 – Enthalpies libres d'activation de la formation du complexe **(2)**  $\rightarrow$  **(3)** pour les différents dérivés fluorés.

L'état de transition **2-TS-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>** n'a pas pu être isolé à cause de la gêne stérique entre les deux groupement CF<sub>3</sub> et le palladium lors de la rotation.

Comme attendu, les enthalpies libres d'activations augmentent lorsque le groupement devient de plus en plus fluoré, dans l'ordre CH<sub>2</sub> < CHF < CF<sub>2</sub>, le groupement benzylique devenant de plus en plus attracteur dans cette série. On remarquera l'exception notable de CFH qui possède une enthalpie libre d'activation bien supérieure aux autres groupement à 6,0 kcal.mol<sup>-1</sup>. Plusieurs explications peuvent être avancées :

- le doublet non liant de l'azote dans (**2-CFH**) est orienté vers l'extérieur de la molécule à cause de l'effet anomère. La conformation de l'azote doit donc être inversée pour complexer le palladium. De plus, cette inversion fait perdre l'effet anomère et donc déstabilise la molécule ;
- l'atome de fluor étant situé du même côté que le palladium par rapport au cycle, celui-ci gêne stériquement la rotation du palladium pour former le complexe amino (**3-CFH**), d'autant plus que la distance C-F<sub>1</sub> est plus grande dans (**2-CFH**) que dans (**2-CF<sub>2</sub>**).

### 5.5.3 Étude de la stabilité des complexes amino (**3**)

Les enthalpies libres de réaction de la formation du complexe (**2**) → (**3**) sont données Table 5.9. Comme attendu, comme le groupement benzylique devient de

	CH <sub>2</sub>	CF <sub>2</sub>	C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CFH	CHF
$\Delta_r G$	-15,7	-7,9	-3,3	-9,1	11,3

TABLE 5.9 – Enthalpies libres d'activation de la formation du complexe (**2**) → (**3**) pour les différents dérivés fluorés.

plus en plus attracteur lorsqu'il devient de plus en plus fluoré, les enthalpies libres diminuent avec le nombre de fluor selon la série CH<sub>2</sub> > CHF > CFH > CF<sub>2</sub> ≫ C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Seul le groupement C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> est faiblement exergonique alors que pour les autres groupements la complexation reste très favorable d'un point de vue thermodynamique.

### 5.5.4 Étude de la stabilité des alcènes finaux (**4**) et (**5**)

La stabilité relative des alcènes (**4**) par rapport aux complexes (**1**) est sensiblement la même dans tous les cas (*cf* Figure 5.24 p94). Si on s'intéresse maintenant aux différences d'enthalpies entre le complexe (**3**) et le produit (**5**) données Table 5.10, on peut voir que cette différence suit en valeur absolue la même évolution que précédemment CH<sub>2</sub> < CHF < CFH < CF<sub>2</sub> < C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. La formation du produit de Heck est dans tous les cas fortement favorisée d'un point de vue thermodynamique.

	CH <sub>2</sub>	CF <sub>2</sub>	C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CFH	CHF
$\Delta_r G$	-0,1	-12,5	-15,8	-14,1	-9,9

TABLE 5.10 – Variation d'enthalpies libres (en kcal.mol<sup>-1</sup>) de formation de l'alcène final (**5**) relativement au complexe amino (**3**) pour les différents dérivés fluorés.

## 5.6 Rationalisation des résultats

Nous avons vu dans toute cette étude qu'il y avait deux critères important pour l'étude de l'aza-inhibition : l'enthalpie libre d'activation et de réaction de formation du complexe amino. L'idée est maintenant d'avoir un critère simple pour déterminer le comportement d'une molécule sans avoir à optimiser à la fois les molécules **(2)**, **(2-TS)** et **(3)**. Un descripteur potentiel au vu de l'étude que nous avons menée précédemment est la population de la paire libre de l'azote. On peut également penser que des critères géométriques tel que l'angle dièdre  $\widehat{3456}$  où la distance Pd-N dans **(2)** seraient de bons descripteurs pour l'enthalpie libre d'activation. On a alors déterminé la population de la paire libre d'azote pour le complexe **(2)**. Les résultats sont résumés pour les différentes molécules étudiées dans la Table 5.11.

Fonction benzylique	CH2	∅	Br	Cl	CO	CF2	CFH	CHF
$\Delta_r G^\ddagger$	1,03	7,03	1,47	1,32	5,36	4,40	5,94	2,39
pop. paire libre	1,84	1,68	1,85	1,85	1,63	1,79	1,68	1,76
angle diedre	124	141	123	124	166	136	191	140
distance Pd N	3,57	3,82	3,61	3,62	4,32	3,99	4,64	4,82
$\Delta_r G$	-15,7	-4,8	-15,8	-15,7	-3,9	-7,9	-9,1	-11,3
Fonction amine	CF3	Ph	<sup>t</sup> Bu	allyle				
$\Delta_r G^\ddagger$	2,69	2,64	0,98	1,18				
pop. paire libre	1,80	1,74	1,83	1,85				
angle diedre	133	144	128	123				
distance Pd N	3,57	4,59	3,45	3,52				
$\Delta_r G$	-4,0	-8,8	-9,7	-14,6				

TABLE 5.11 – Enthalpies libre d'activation de la réaction **(2)** → **(3)**, populations de la paire libre dans **(2)**, angle dièdre  $\widehat{3456}$  dans **(2)**, distances Pd-N dans **(2)** et enthalpie libre de réaction **(2)** → **(3)** dans les différents cas étudiés précédemment.

Nous avons ensuite tracé l'évolution d'enthalpie libre de la réaction de formation de l'amino-complexe en fonction de la population de la paire libre dans **(2)**, de l'angle dièdre  $\widehat{3456}$  dans **(2)**, et de la distance Pd-N dans **(2)** (Figure 5.27).

Nous n'observons aucune corrélation entre l'enthalpie libre d'activation et les paramètres géométriques. Cependant, l'enthalpie libre d'activation décroît lorsque la population de la paire libre de l'azote augmente. Ce paramètre est donc un bon candidat comme descripteur de l'aza-inhibition. Si on s'intéresse maintenant à l'enthalpie libre de réaction **(2)** → **(3)** (Figure 5.28), on peut constater que l'enthalpie libre croît en valeur absolue lorsque la population de la paire libre croît à une exception prêt que nous avons déjà vu précédemment CF<sub>3</sub> à cause de la répulsion entre les atomes de fluor et l'atome d'iode.

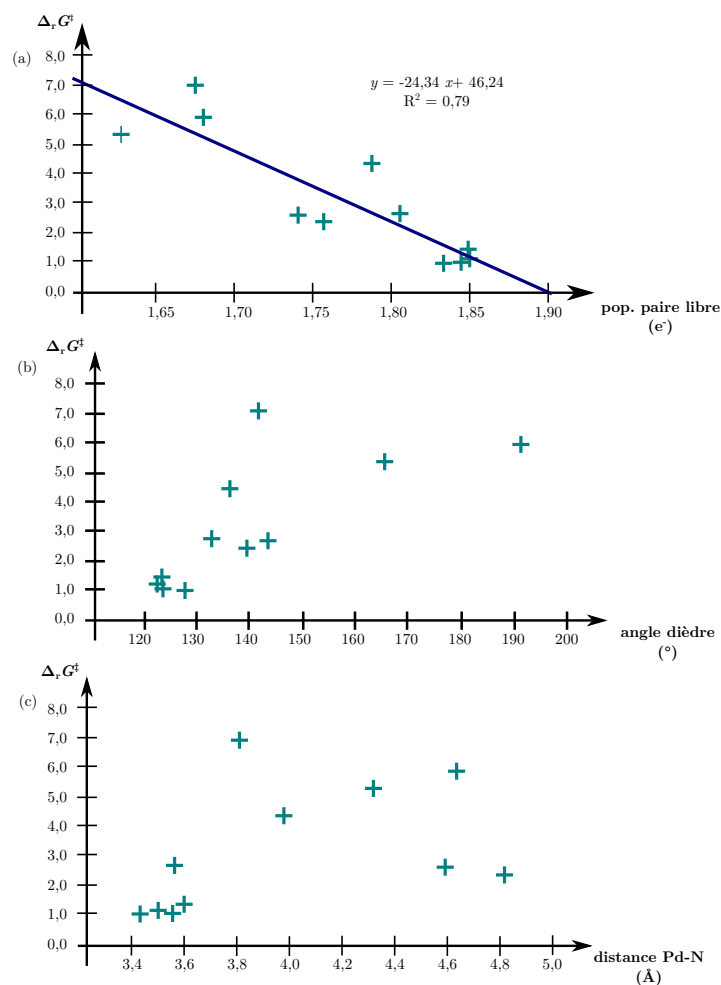


FIGURE 5.27 – Enthalpie libre d'activation de la réaction de formation de l'amino-complexe en fonction de : (a) la population de la paire libre dans **(2)**, (b) de l'angle dièdre  $\widehat{3456}$  dans **(2)**, et (c) de la distance Pd-N dans **(2)**.

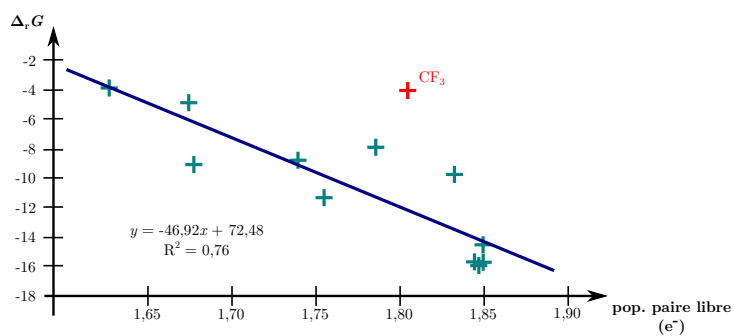


FIGURE 5.28 – Enthalpie libre de la réaction de formation de l'amino-complexe en fonction de la de la distance Pd-N dans **(2)**.

## 5.7 Conclusion sur l'aza-inhibition de la réaction de Heck

Au cours de cette étude, nous avons pu expliciter les raisons de l'isolement du complexe amino- $\sigma$ -alkyle dans le cas de la benzylamine alors qu'il n'a pas pu être isolé dans le cas de la benzoylamine :

- un appauvrissement du doublet non liant de l'amine en présence du groupement carbonyle défavorisant cinétiquement et thermodynamiquement la réaction de formation du complexe amino- $\sigma$ -alkyle ;
- un appauvrissement du cycle phényle, orientant la complexation du palladium sur le complexe aryl- $\sigma$ -alkyle en *meta* et favorisant donc la rotation du palladium en vue d'effectuer la  $\beta$ -élimination.

Nous avons étudié les différentes variations proposées expérimentalement de l'halogène ainsi que des substituants de l'amine. Nous avons également étendu cette étude à des substituants de l'amine non étudiés comme CF<sub>3</sub> et phényle mais également à d'autres groupements benzyliques fluorés. L'ensemble de ces résultats ont été rationalisés à l'aide d'un descripteur : la population de la paire libre de l'azote. Le composé aura d'autant plus facilement tendance à former facilement cinétiquement et thermodynamiquement le complexe amino- $\sigma$ -alkyle que la paire libre de l'azote est peuplée dans le complexe aryl- $\sigma$ -alkyle. Cela montre bien que l'effet principal de CO est électronique et non pas géométrique.



# Étude théorique de l'ouverture pallado-catalysée du furane

## Sommaire

<b>6.1</b>	<b>Contexte expérimental</b>	<b>101</b>
<b>6.2</b>	<b>Approche adoptée pour cette étude</b>	<b>103</b>
<b>6.3</b>	<b>Compétition cycle à 5/produit de Heck</b>	<b>104</b>
6.3.1	Compétition entre la formation du cycle à 5 et le cycle à 6 chaînon	104
6.3.2	Formation du produit de Heck <b>P6-f</b>	106
<b>6.4</b>	<b>Ouverture du cycle furane</b>	<b>107</b>
6.4.1	Acidité du proton en alpha de l'amine dans <b>5-01-f</b> et <b>6-01-f</b>	107
6.4.2	Ouverture du furane initiée par le palladium en une ou deux étapes	108
6.4.3	Étude du rôle de la base azotée : abstraction du proton ou assistance à la migration ?	111
<b>6.5</b>	<b>Formation du noyau indolique à partir de 5-04-f</b>	<b>114</b>
6.5.1	Étude du mécanisme d'élimination par la base azotée	114
6.5.2	Étude du mécanisme de $\beta$ -élimination par le palladium	116
6.5.3	Comparaison entre les deux mécanismes	116
<b>6.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>117</b>

## 6.1 Contexte expérimental

L'équipe de Chimie et Procédés de l'ENSTA a découvert ces dernières années [El Kaim 2011] l'ouverture du furane catalysée par le palladium. La première observation a été faite dans les conditions de Sonogashira présentées Figure 6.1.

Après avoir étudié l'influence de chacun des réactifs, cette équipe a montré que l'ouverture était due à une réaction n'impliquant que le palladium, le furane et la base azotée. L'influence du solvant a également été étudiée sur les conditions de cette ouverture. Seule l'utilisation de l'acétonitrile et du diméthylformamide conduit à un



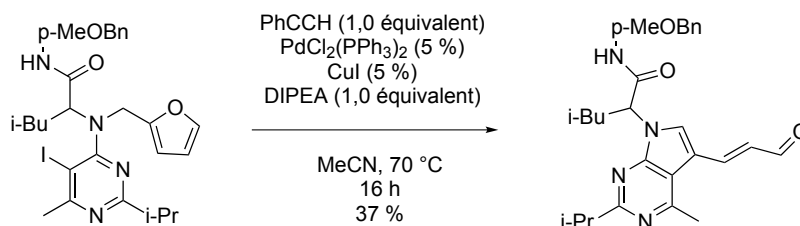


FIGURE 6.1 – Conditions opératoires lors de la première observation de l'ouverture du furane catalysée par le palladium.

produit d'ouverture alors que le dioxane, le tétrahydrofurane et le 1,2-dichloroéthane ne montrent pas ce produit.

Ce résultat est surprenant car le groupe de Grigg [Fishwick 2003] a observé précédemment des réactions de Heck intramoléculaires avec des furfurylamine (Figure 6.2). De même l'équipe de Fagnou [Campeau 2006] n'a observé aucune ouverture avec des dérivés du furfurylamide (Figure 6.3).

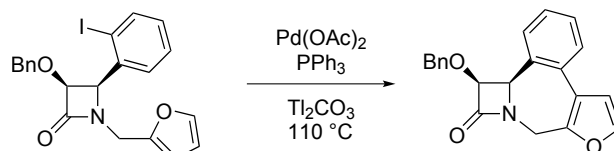


FIGURE 6.2 – Synthèse de lactame polycyclique par le groupe de Grigg.

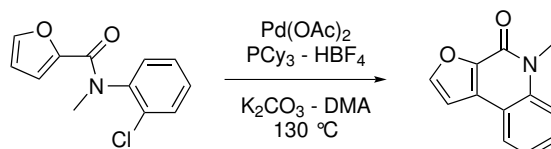


FIGURE 6.3 – Synthèse de tricycle par le groupe de Fagnou.

Cette ouverture a été observée par l'équipe de l'ENSTA pour d'autres substrats plus simple comme des dérivés iodés de la furfurylaniline (Figure 6.4). Cette ouverture a également été observée plus récemment avec des dérivés bromés [Yin 2012] et des amides [Ji 2013] (Figure 6.5).

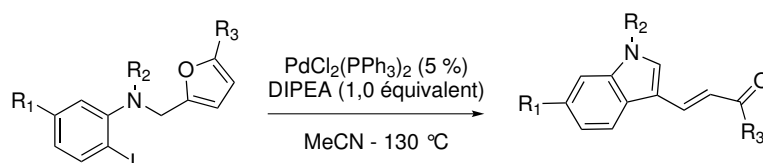


FIGURE 6.4 – Formation d'indole à partir de la furfurylaniline.

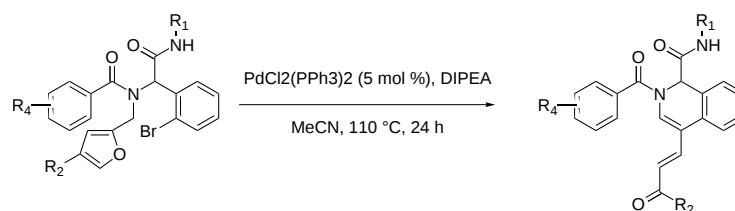


FIGURE 6.5 – Formation d'indole à partir du furfurylamide.

## 6.2 Approche adoptée pour cette étude

Nous nous sommes intéressés à l'ouverture du furane dans le cas de la réaction de Heck intramoléculaire de la furfurylaniline (Figure 6.6).

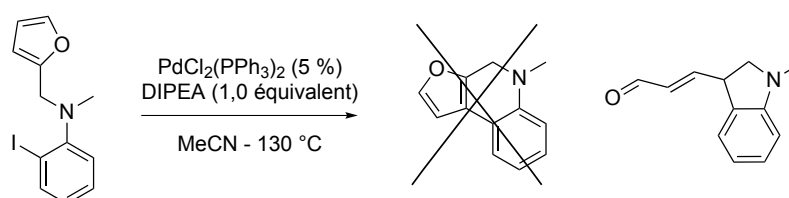


FIGURE 6.6 – Reaction d'ouverture du furane étudiée.

Nous avons étudié les différents mécanismes qui peuvent expliquer l'ouverture du furane (Figure 6.7) ainsi que le mécanisme donnant naissance au produit de Heck **P6-f** attendu initialement. Comme le cycle furane est un hétérocycle riche en électron, on peut envisager un mécanisme de type  $S_EAr$  ou un mécanisme de carbopalladation de Heck classique. L'ouverture du cycle pouvant être due soit à la formation du noyau indolique par abstraction d'un proton par la base (chemin élimination), soit à la migration 1,2 du palladium suivi d'une  $\beta$ -élimination (chemin migration).

Nous ne nous intéresserons pas à l'étape d'insertion oxydante déjà étudiée dans le cas de l'allylamine dans le chapitre 4. En effet cette étape est commune à tous les mécanismes et n'explique donc pas la régiosélectivité de la réaction de formation du cycle ni l'ouverture du furane.

Les calculs ont été effectués au même niveau que précédemment : BP86 avec la base 6-311++G(2d,p) pour les atomes H,C,N,O, LANL08(d) pour les atomes P,I et LANL2TZ(f) pour l'atome Pd. Les ligands phosphines sont modélisées par des  $PH_3$ . Les enthalpies libres sont données par rapport à la furfurylaniline initiale +  $Pd(PH_3)_2$ . La base azotée a été modélisée par la triméthylamine.

Aucune de nos nombreuses tentatives pour isoler l'intermédiaire  $S_EAr$  n'a abouti, le palladium migrant du carbone  $C_3$  au carbone  $C_4$  (Figure 6.8). Nous n'avons donc pas pu étudier ce chemin.

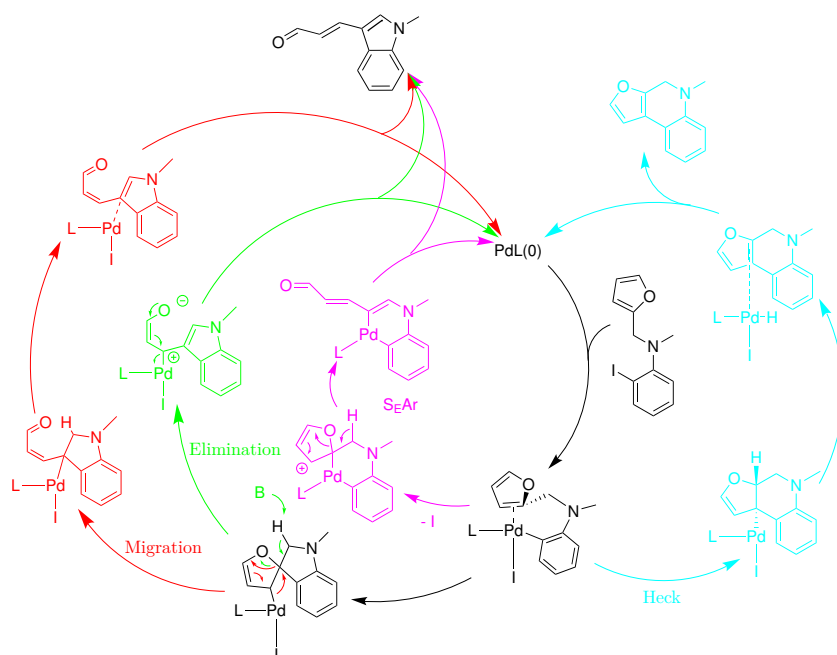
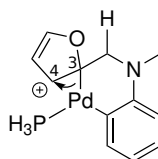


FIGURE 6.7 – Différents mécanismes postulés pour justifier l'ouverture du furane.

FIGURE 6.8 – Migration du palladium observée lors de l'étude du chemin  $S_EAr$ .

### 6.3 Compétition entre la formation du cycle à 5 et la formation du produit de Heck.

#### 6.3.1 Compétition entre la formation du cycle à 5 et le cycle à 6 chaînons

Nous avons comparé la formation du cycle à 5 et du cycle à 6 dans le cas de furfurylaniline. Les enthalpies libres sont représentées Figure 6.9.

Comme nous l'avons vu précédemment (*cf.* §4.4.1), la complexation du furane est plus favorable d'environ  $3,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  lorsque le furane est perpendiculaire au plan P-Pd-I-C<sub>9</sub>. On observe également dans l'état de transition une inversion entre le cycle à 5 et le cycle à 6. Les enthalpies libres d'activation sont respectivement de 6,2 et de  $22,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Ces barrières sont beaucoup plus grandes que celle que nous avons calculées précédemment pour l'allylamine valant respectivement 4,8 et  $13,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . La différence est notamment élevée entre **6-01-f-TS** et **6-05-TS**

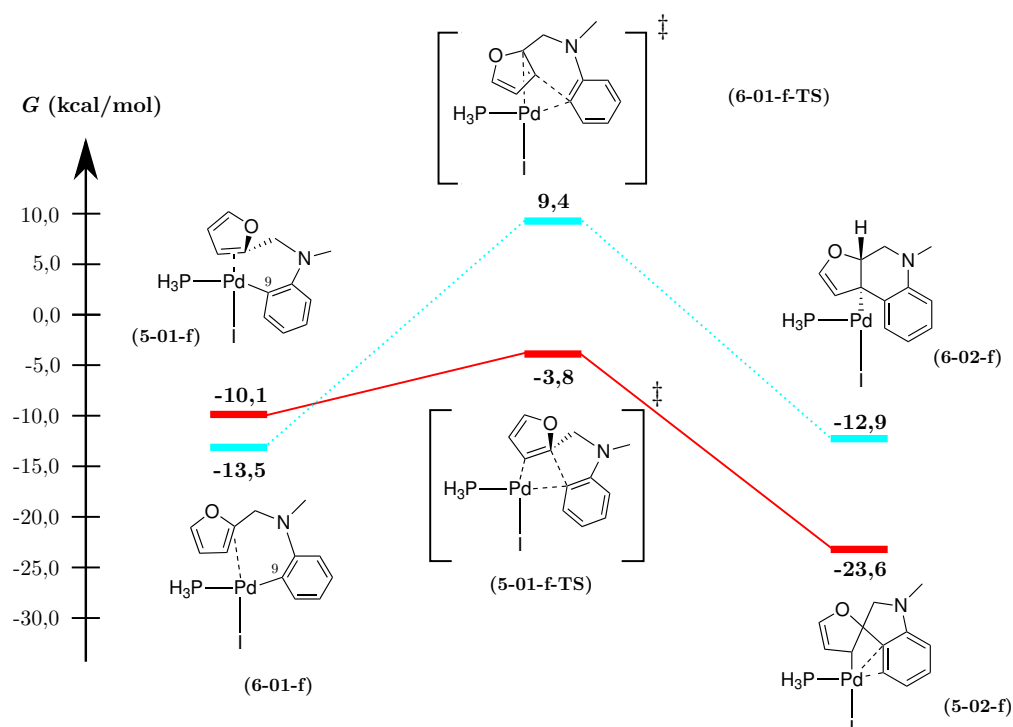


FIGURE 6.9 – Étapes de formation du cycle à 5 et 6 chaînons dans le cas de la furfurylaniline.

avec une barrière qui a augmenté de 75 %. Cette singularité de comportement pour le cycle à 6 s'observe également pour les produits de cyclisation **5-02-f** et **6-02-f**. En effet, on peut constater que le produit **6-02-f** est beaucoup moins stable que le produit **5-02-f** alors que les deux produits pour l'allylamine **6-06** et **5-07** sont quasiment isoénergétiques. Les enthalpies libres de réaction de syn-addition sont données dans la Table 6.1.

	cycle 5	cycle 6
$\Delta_r G$ allylamine	-19,8	-14,7
$\Delta_r G$ furfurylamine	-13,6	0,6

TABLE 6.1 – Enthalpie libre de syn-addition pour l'allylamine et la furfurylamine en kcal.mol<sup>-1</sup>.

Pour voir si cette différence était liée au comportement du palladium ou à la différence au niveau de la conformation des cycles, nous avons comparé les énergies des deux molécules modèles présentées Figure 6.10 obtenues en remplaçant le palladium et ses ligands par un hydrogène. La position de l'hydrogène a été optimisée en BP86.

La différence d'énergie est de 5,8 kcal.mol<sup>-1</sup> en faveur de **5-02-f-m**. Lorsque l'on

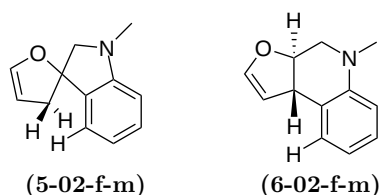


FIGURE 6.10 – Molécules modèles pour la comparaison entre les cycles à 5 et 6 chaînons..

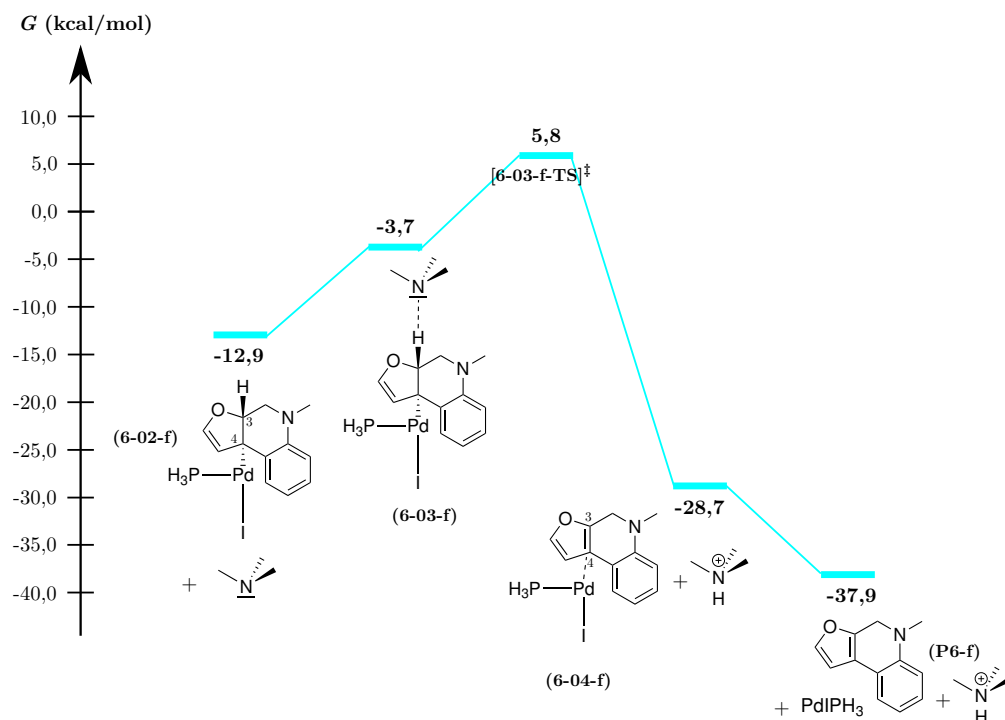
laisse la géométrie se relaxer entièrement, cette différence grimpe à 10 kcal.mol<sup>-1</sup>. La différence observée entre **5-02-f** et **6-02-f** provient donc essentiellement d'une différence de stabilité entre les cycles plutôt que de la complexation du palladium. Cette différence est due en particulier à une déformation de l'hétérocycle oxygéné dans **6-02-f** avec une jonction *trans* alors que celui-ci reste quasi-plan dans le cas de **5-02-f**. Le comportement est identique pour leurs modèles équivalents.

### 6.3.2 Formation du produit de Heck P6-f

À cause de l'hétérocycle oxygéné, le palladium ne peut pas tourner librement autour de la liaison C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> pour effectuer une  $\beta$ -élimination. L'élimination de l'hydrogène se fait donc forcément par l'intermédiaire de la base azotée. Les enthalpies libres pour la formation du cycle à 6 sont représentées Figure 6.11.

La formation du pré-complexe d'élimination **6-03-f** est très faiblement favorisée énergétiquement ( $\Delta E = -0,1$  kcal.mol<sup>-1</sup>) mais est endergonique ( $\Delta G = 9,2$  kcal.mol<sup>-1</sup>) car elle est entropiquement défavorable. Cette complexation ne s'accompagne pas d'une élongation de la distance C-H quantitative. La barrière de transfert de proton à 10,6 kcal.mol<sup>-1</sup> est plus grande que les barrières de  $\beta$ -élimination calculées au chapitre 4 qui étaient comprises entre 0,5 et 5 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cette forte enthalpie libre d'activation provient de la forte variation de la distance N-H qui passe de 2,62 Å dans **6-03-f** à 1,41 Å dans **6-03-f-TS**. La réaction de formation du complexe **6-04-f** est fortement exergonique à 23,9 kcal.mol<sup>-1</sup> à cause de la restauration de l'aromaticité du cycle furane et du gain entropique. Lors de cette étape, le cycle furane redevient plan. Finalement la décomplexation du palladium s'accompagne d'une variation d'enthalpie libre de 9,2 kcal.mol<sup>-1</sup> et d'une diminution de la distance  $d(C_3 - C_4)$  de 0,07 Å.

Au final, la formation du produit de Heck attendu **P6-f** est doublement défavorisée cinétiquement. D'une part, à cause de la déformation du cycle furane lors de l'étape de syn-addition. D'autre part, due à l'impossibilité d'une  $\beta$ -élimination, l'abstraction du proton se fait par la base azotée, ce qui est défavorable énergétiquement et entropiquement.

FIGURE 6.11 – Étapes de formation du produit de Heck **P6-f**.

## 6.4 Ouverture du cycle furane

L'ouverture du cycle furane peut-être due soit à l'abstraction d'un proton par la base, soit à la migration du palladium. On peut donc envisager plusieurs mécanismes d'ouverture présentés sur la Figure 6.12 :

- Abstraction du proton avant la formation du cycle à 5 par la base azotée (Mécanisme ①) ;
- Abstraction du proton synchrone avec l'ouverture du furane après la formation du cycle à 5 par la base azotée (Mécanisme ②) ;
- Migration du palladium après la formation du cycle à 5 (Mécanisme ③) ;
- Ouverture et fermeture synchrone du cycle à 5 et du furane (Mécanisme ④).

### 6.4.1 Acidité du proton en alpha de l'amine dans 5-01-f et 6-01-f

L'abstraction du proton avant la fermeture du cycle à 5 conduit aux intermédiaires réactionnels **5-03-f** et **6-05-f** en partant respectivement de **5-01-f** et **6-01-f** (Figure 6.13). Cette abstraction est défavorable de 33,1 kcal.mol<sup>-1</sup> dans le cas de **5-01-f** et de 18,3 kcal.mol<sup>-1</sup> dans le cas de **6-05-f**. Ces intermédiaires sont situés respectivement à 23,4 et à 8,6 kcal.mol<sup>-1</sup> en enthalpie libre par rapport à l'état de transition de fermeture du cycle à 5 **5-01-f-TS** et respectivement à 43,2 et à

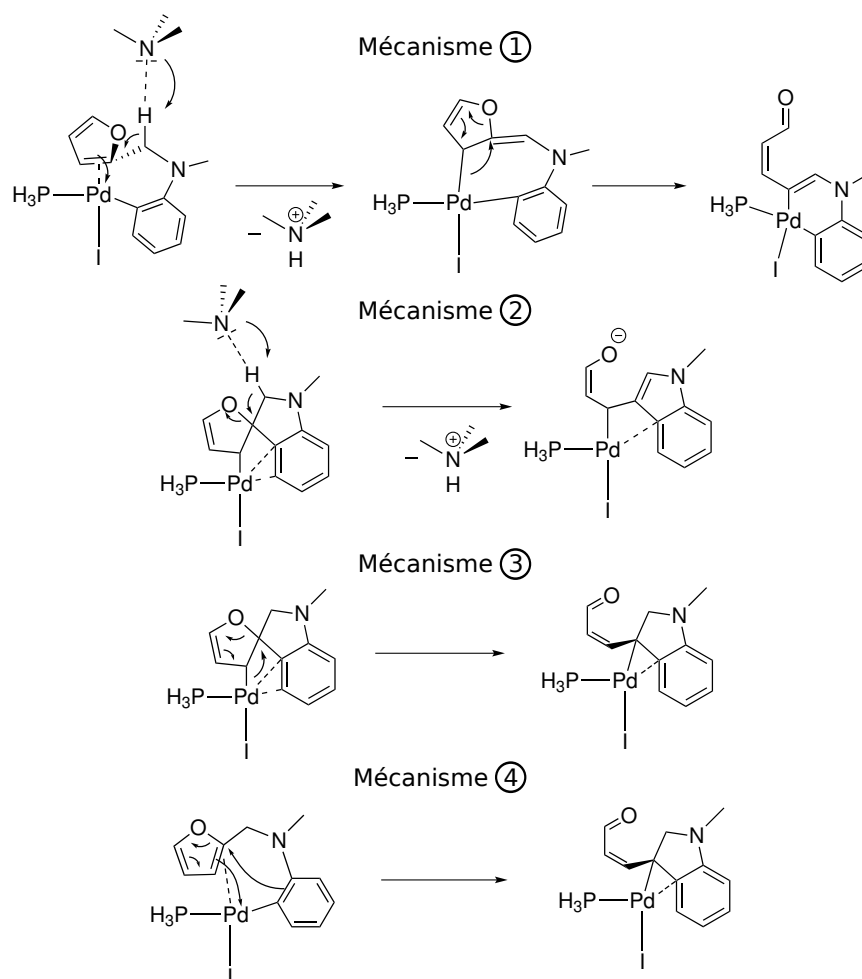


FIGURE 6.12 – Différents mécanismes possibles pour l'ouverture du furane.

28,5 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport au produit de cyclisation **5-02**. La fermeture du cycle à 5 est donc plus favorable thermodynamiquement et cinétiquement que l'abstraction du proton. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce comportement : la formation d'un alcène exocyclique n'est jamais favorable et on perd l'aromaticité du furane. Le mécanisme ① est donc défavorisé par rapport aux mécanismes ② et ③.

#### 6.4.2 Ouverture du furane initiée par le palladium en une ou deux étapes

La position relative de l'aniline par rapport au cycle furane dans **6-01-f** permet d'envisager une substitution nucléophile ce qui conduit à une ouverture/fermeture synchrone (Mécanisme ④). L'ouverture peut aussi se faire après la formation du cycle à 5 (Mécanisme ③). Les enthalpies libres correspondant à ces deux mécanismes

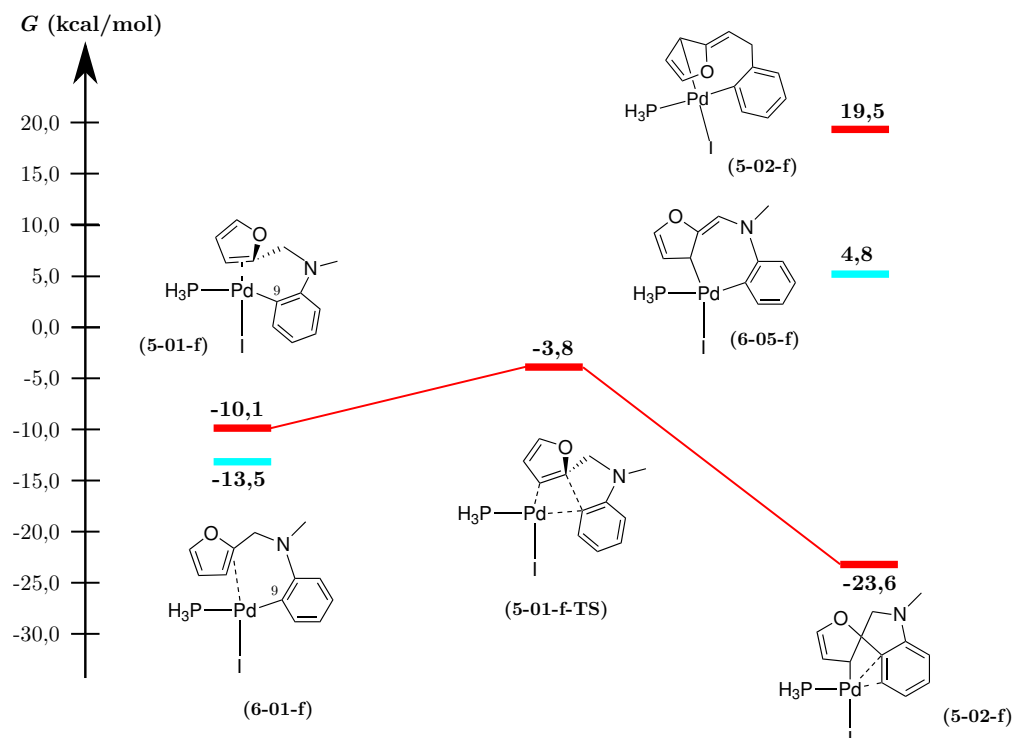


FIGURE 6.13 – Étude du mécanisme d'abstraction du proton avant la formation du cycle à 5.

sont reportées sur la Figure 6.14.

L'état de transition **5-01-TS-f** de fermeture du cycle à 5 est plus stable de 15,1 kcal.mol<sup>-1</sup> que l'état de transition de fermeture/ouverture synchrone **6-01-TS'-f**. Cette différence est due au fait que dans **6-01-TS'-f** le cycle à 5 est plus difficile à former alors que le cycle furane est déjà partiellement ouvert. Cela peut se voir en analysant la distance C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> qui passe de 2,92 à 2,27 Å de **6-01-f** à **6-01-TS'-f** alors que cette distance est plus courte initialement dans **5-01-f** passant de 2,65 à 2,13 Å dans **5-01-TS-f**. De même, la distance C<sub>3</sub>-O<sub>7</sub> passe de 1,40 à 2,18 Å de **6-01-f** à **6-01-TS'-f** alors qu'elle passe de 1,49 à 2,09 Å de **5-02-f** à **5-02-TS-f**. Le mécanisme ③ est donc plus favorable que le mécanisme ⑤.

Si on s'intéresse plus en détail à l'étape d'ouverture du cycle à 5 (**5-02-f** → **5-04-f**), on peut constater que celle-ci correspond à une étape de migration du palladium du carbone C<sub>4</sub> à C<sub>3</sub>, la distance Pd-C<sub>4</sub> passant de 2,09 à 2,81 Å alors que la distance Pd-C<sub>3</sub> passe de 2,67 à 2,16 Å. Une analyse des valeurs de distances (Figure 6.15) et des populations électroniques du cycle furane montre que la forme ouverte correspond à un énal et non pas un énoate (Figure 6.16). L'état de transition pour l'ouverture du furane **5-02-f-TS** se situe en dessous de celui de formation du



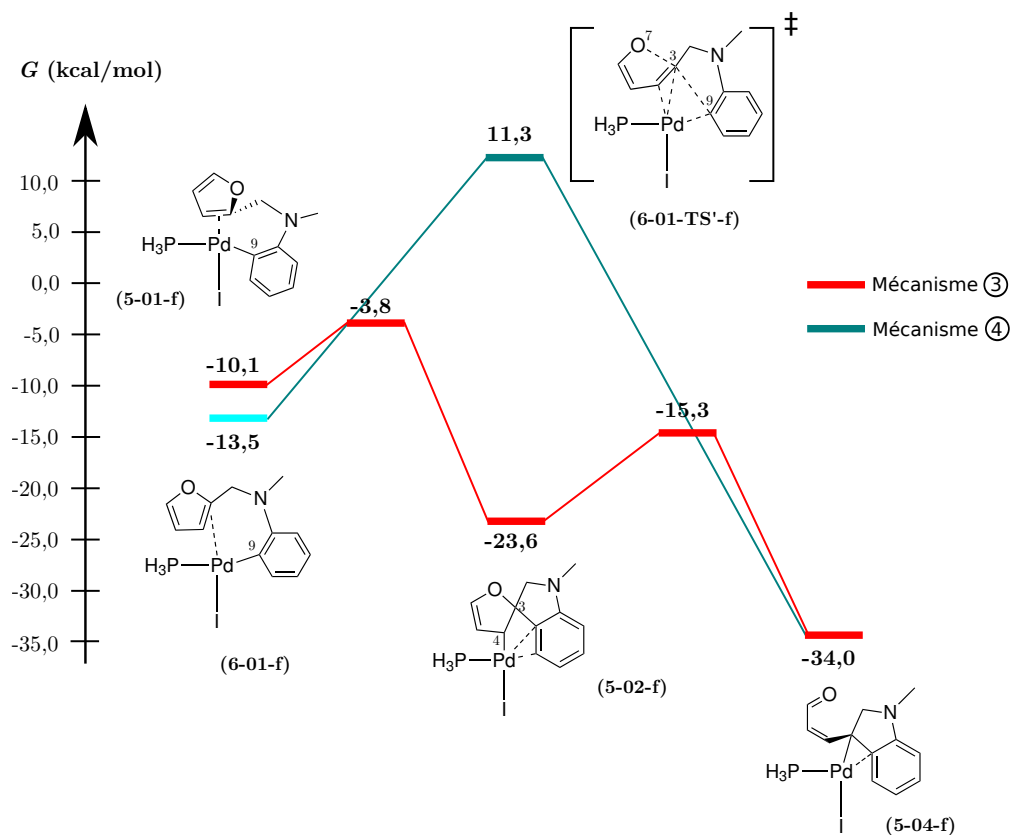


FIGURE 6.14 – Étude des mécanismes d'ouverture du furane initiée par le palladium en une (mécanisme ④) ou deux étapes (mécanisme ③).

cycle à 5 **5-01-TS-f** de  $11,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . De plus l'étape d'ouverture du cycle furane est exergonique de  $10,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Ainsi, l'ouverture du cycle est à la fois favorisée cinétiquement et thermodynamiquement.

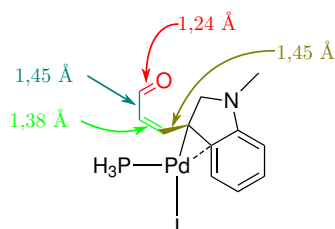
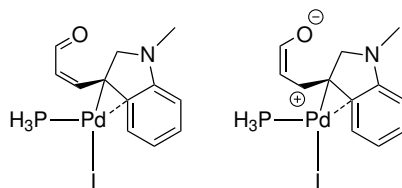


FIGURE 6.15 – Distances dans **5-04-f**.

FIGURE 6.16 – Schéma des formes énal et énolate de **5-04-f**.

### 6.4.3 Étude du rôle de la base azotée : abstraction du proton ou assistance à la migration ?

Nous nous sommes ensuite intéressés au mécanisme ②. La première étape est une étape de formation d'un pré-complexe d'abstraction du proton **5-05-f** puis le proton se transfère de l'atome de carbone vers l'azote. Cependant, nous n'avons pas pu obtenir cet état de transition de transfert de proton, l'optimisation converge vers un mécanisme alternatif où le palladium migre avec ouverture du furane sans transfert du proton. La base reste en interaction avec le proton. Ce mécanisme appelé ⑤ est représenté Figure 6.17. La base peut aussi aider à l'ouverture du cycle furane, en formant un complexe entre sa forme protonnée et l'oxygène du furane. Ce mécanisme appelé ⑥ est représenté Figure 6.18.

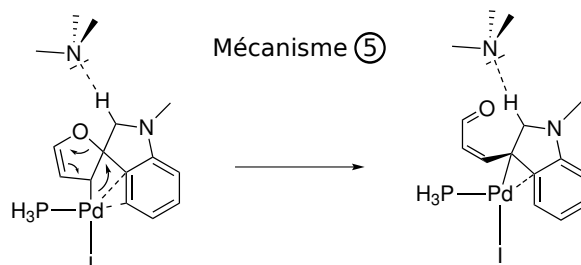


FIGURE 6.17 – Mécanisme possible pour l'ouverture du furane avec assistance de la base.

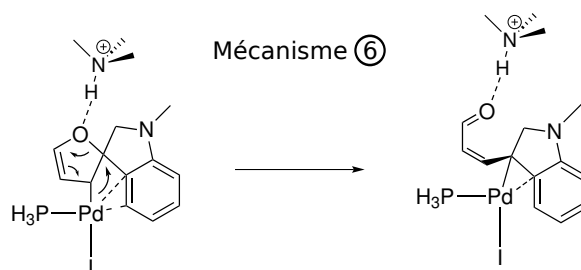


FIGURE 6.18 – Mécanisme possible pour l'ouverture du furane avec assistance de la base protonnée.

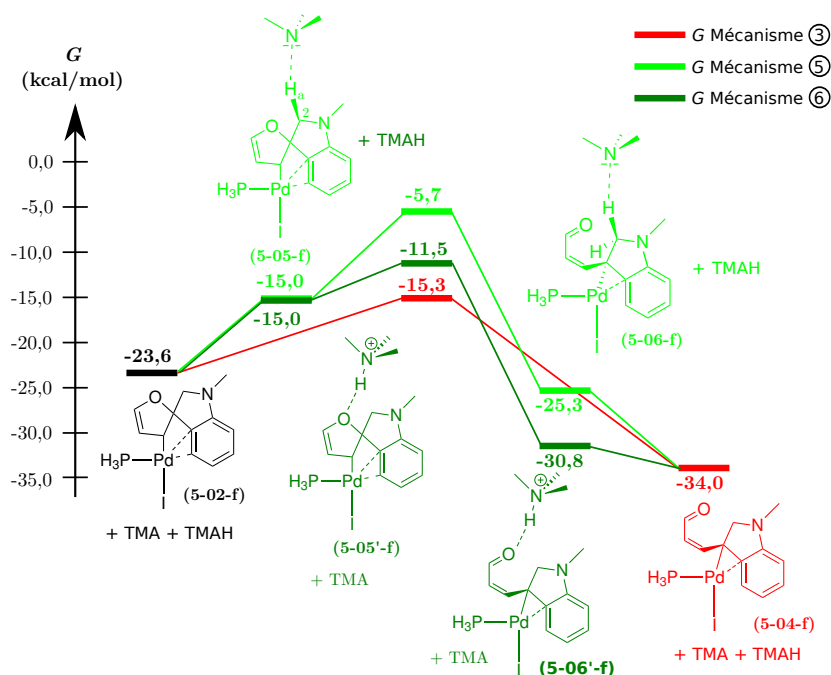


FIGURE 6.19 – Évolution de  $G$  pour l'ouverture du furane assistée (mécanisme ⑤ et ⑥) et non assistée (mécanisme ③) par la base azotée

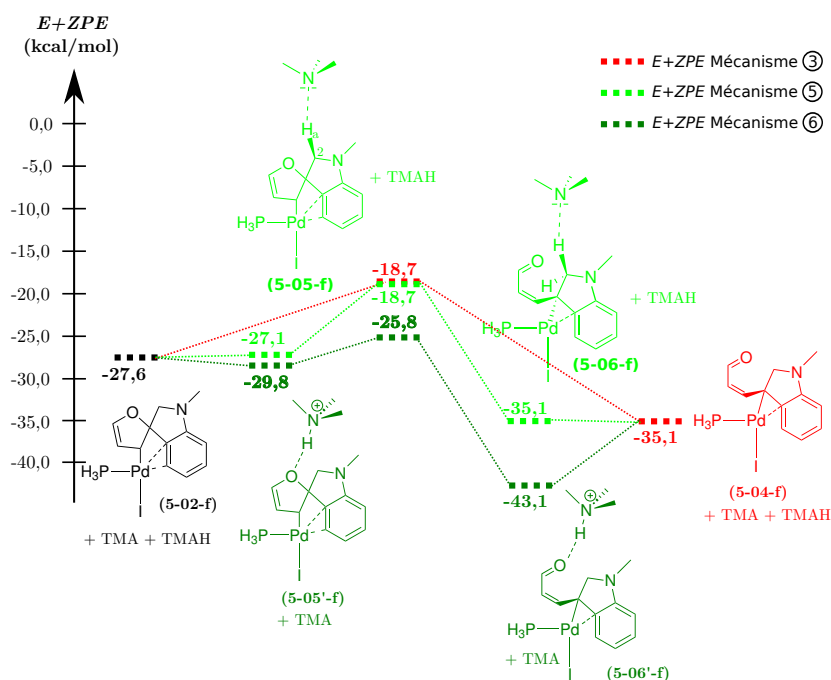


FIGURE 6.20 – Évolution de  $E + ZPE$  pour l'ouverture du furane assistée (mécanisme ⑤ et ⑥) et non assistée (mécanisme ③) par la base azotée

Les enthalpies libres et énergies  $E + ZPE$  correspondantes sont représentées sur les Figures 6.19 et 6.20. Pour ne pas surcharger les Figures, nous noterons + TMA lorsque l'on ajoute l'énergie de la triméthylamine isolée et + TMAH lorsque l'on ajoute l'énergie du triméthylammonium isolé.

La formation du complexe de pré-élimination **5-05-f** est endergonique de 8,6 kcal.mol<sup>-1</sup>. Ceci est dû en partie au coût entropique mais est également défavorable d'un point de vue énergie  $E + ZPE$  de 0,5 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cette complexation ne s'accompagne pas d'une variation observable de la distance C<sub>2</sub>-H<sub>a</sub>, la base restant assez loin de l'hydrogène avec une distance N-H<sub>a</sub> de 2,58 Å. La migration du palladium se fait avec une enthalpie libre d'activation de 9,3 kcal.mol<sup>-1</sup> et une énergie d'activation  $E + ZPE$  de 8,4 kcal.mol<sup>-1</sup>. La base se rapproche de l'atome d'hydrogène dans **5-05-TS-f** avec une distance N-H<sub>a</sub> valant 2,28 Å. Par rapport à **5-02-TS-f**, cet état de transition est défavorable en enthalpie libre de 9,6 kcal.mol<sup>-1</sup> à cause du coût entropique alors qu'il est isoénergétique en  $E + ZPE$ . On en déduit donc que la complexation de la base dans sa forme basique ne facilite pas l'ouverture du cycle furane d'un point de vue électronique sans compter le coût entropique. L'ouverture du furane par migration du palladium se fait donc sans intervention explicite de la base.

Si on s'intéresse maintenant à l'assistance par la base protonnée, la formation du complexe **5-05'-f** est endergonique de 8,6 kcal.mol<sup>-1</sup>. Ceci est dû au coût entropique mais contrairement à **5-05-f** elle est légèrement favorable d'un point de vue énergie  $E + ZPE$  de 2,2 kcal.mol<sup>-1</sup>. La complexation facilite l'ouverture et la migration du furane : la barrière d'activation de cette étape est de 3,5 kcal.mol<sup>-1</sup> en enthalpie libre et de 4,0 kcal.mol<sup>-1</sup> en  $E + ZPE$  comparée à 8,4 et 8,9 kcal.mol<sup>-1</sup> respectivement sans complexation. Cependant, l'état de transition **5-05'-TS-f** reste au dessus de **5-02-TS-f** à cause du coût entropique. La réaction d'ouverture assistée par la base protonnée est exergonique d'environ 15,8 kcal.mol<sup>-1</sup>.

En conclusion, l'ouverture du furane par migration du palladium est facilitée par la complexation de la base protonnée. La faible différence en enthalpie libre (3,8 kcal.mol<sup>-1</sup>) ne permet pas de conclure quant au mécanisme le plus favorable. En effet, le mécanisme ③ est un mécanisme monomoléculaire alors que le mécanisme ⑥ est un mécanisme bimoléculaire. Or l'entropie pour un mécanisme bimolaire est surestimé d'environ 50 % en phase liquide [Yu 2003]. En appliquant cette correction au terme entropique, le mécanisme ③ devient défavorable de 1,5 kcal.mol<sup>-1</sup> environ par rapport au mécanisme ⑥. Tout laisse à penser que les mécanismes ③ et ⑥ rentrent en compétition. Par contre, le mécanisme ⑤ est lui toujours défavorable par rapport aux deux autres mécanismes.

## 6.5 Formation du noyau indolique à partir de 5-04-f

Une fois le furane ouvert par migration du palladium, le noyau indolique peut être formé soit par abstraction du proton par la base azotée, soit par une  $\beta$ -élimination par le palladium. Les enthalpies libres et énergies  $E + ZPE$  correspondant à ces deux mécanismes sont représentées Figures 6.21 et 6.22.

### 6.5.1 Étude du mécanisme d'élimination par la base azotée

L'élimination est du type  $E_1$  et se fait en deux étapes : la première est la migration du palladium du carbone  $C_3$  vers les carbones  $C_4$  et  $C_5$  et la seconde étape est le transfert de l'hydrogène  $H_a$  vers l'azote. La migration peut se faire avant (traits pointillés Figures 6.21 et 6.22) ou après complexation (traits pleins Figures 6.21 et 6.22) de la base.

Comme pour la formation du complexe de pré-élimination **5-05-f** vue précédemment, la formation du complexe **5-06-f** est endergonique de  $8,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Ceci est dû au coût entropique non compensé par le faible gain en énergie  $E + ZPE$ . Cette complexation ne s'accompagne pas d'une variation observable de la distance  $C_3-H_a$ . La distance  $N-H_a$  est  $2,41 \text{ \AA}$ , inférieure à celle observée dans de **5-05-f** ( $2,58 \text{ \AA}$ ), la gêne stérique entre la base et le cycle furane étant moindre, ce dernier étant ouvert.

La migration se fait avec une barrière de  $4,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en enthalpie libre à partir de **5-06-f**. Cette valeur est supérieure à celle observée en absence de la base à partir de **5-04-f** :  $3,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . La base azotée ne facilite donc pas la migration. Étant donné le coût entropique associé, la migration se fait donc sans assistance de la base.

La complexation de la base azotée sur **5-07-f** se fait avec un gain en  $E + ZPE$  de  $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  mais reste tout de même exergonique de  $7,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . L'analyse des longueurs de liaison (Figure 6.23) dans **5-08-f** montre que les liaisons  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_5$  et  $C_5-C_6$  ont un caractère de liaison simple. La base s'est rapprochée de  $H_a$  à  $2,06 \text{ \AA}$ .

L'enthalpie libre d'activation pour le transfert de proton depuis **5-08-f** est faible ( $\Delta_r G^\ddagger = 2,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) comparée à celle observée précédemment pour la formation du produit de Heck **6-03-TS-f** qui est de  $10,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence. Tout d'abord, on forme ici un indole qui a une énergie de résonance plus grande que le furane formé par la réaction de Heck. Ensuite, le proton transféré ici appartient uniquement au noyau indolique alors qu'il appartenait à deux cycles accolés dans **6-03-f**. Le produit final d'élimination **5-09-f** possède une structure dans laquelle l'ammonium forme une liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène de l'aldéhyde. Cet intermédiaire est stabilisé de  $18,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$

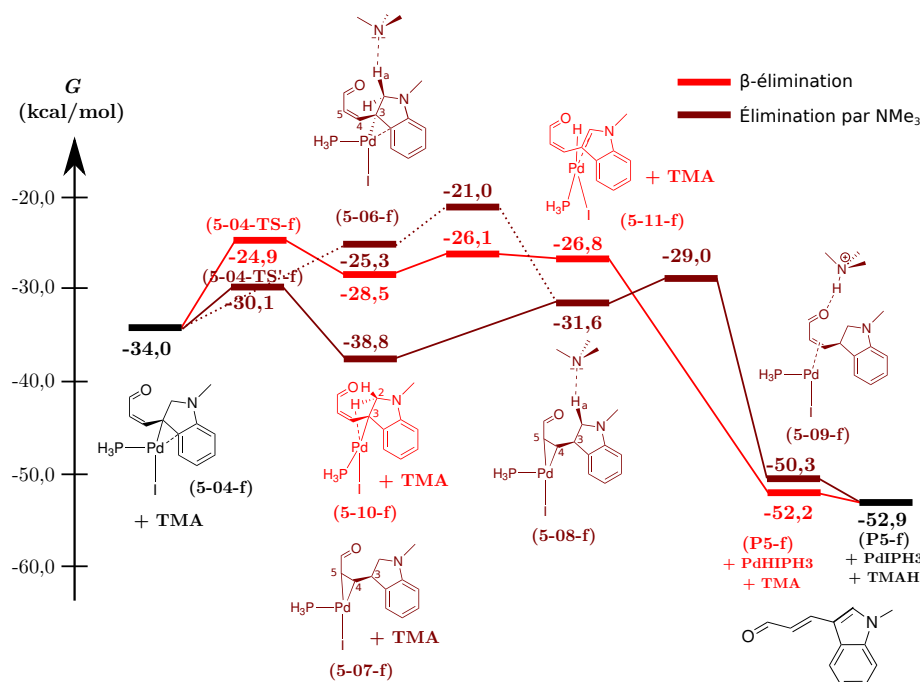


FIGURE 6.21 – Évolution de l'enthalpie libre pour la formation du noyau indolique à partir de 5-04-f (traits pleins : complexation puis migration et traits pointillés : migration puis complexation)

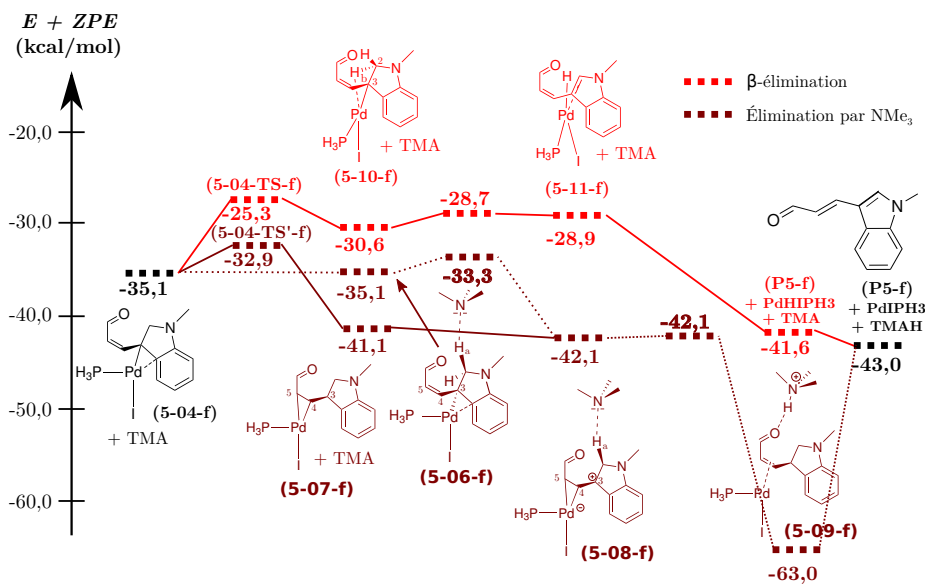
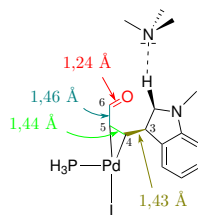


FIGURE 6.22 – Évolution de l'énergie  $E + ZPE$  pour la formation du noyau indolique à partir de 5-04-f (traits pleins : complexation puis migration et traits pointillés : migration puis complexation)

FIGURE 6.23 – Distances dans **5-07-f**

par rapport à **5-08-f** dû à l'énergie de résonance de l'indole formé mais aussi à la liaison hydrogène intermoléculaire.

### 6.5.2 Étude du mécanisme de $\beta$ -élimination par le palladium

La première étape est la rotation du palladium pour former une liaison agostique avec l'hydrogène  $H_b$  (chemins en rouge sur les Figures 6.21 et 6.22). Elle se fait avec une barrière d'énergie libre de  $9,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour former **5-10-f**. La distance  $C_2-H_b$  passe de  $1,10 \text{ Å}$  dans **5-04-f** à  $1,18 \text{ Å}$  dans **5-10-f** alors que la distance  $Pd-H_b$  passe de  $3,15$  à  $1,93 \text{ Å}$ , ce qui confirme la présence d'une liaison agostique. Comme pour l'élimination avec la base azotée, le transfert de proton a lieu avec une faible enthalpie libre d'activation de  $2,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , comparable à celle trouvée pour la formation de l'indole dans le cas de l'allylamine :  $3,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  (*cf.* Chapitre 4 §4.6.2 p 72). Contrairement au complexe **5-09-f**, dans **5-11-f** le palladium est complexé sur le noyau indolique. La restauration de l'aromaticité se fait avec un gain énergétique  $E + ZPE$  de  $12,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et est exergonique de  $25,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  à cause du gain entropique lors de la libération de l'indole. Ce gain en enthalpie libre est plus élevé que celui observé précédemment pour l'allylamine de  $14 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en enthalpie libre (*cf.* Chapitre 4 §4.6.2 p 72) car dans **P5-f** le noyau indolique est en plus conjugué avec l'énal.

### 6.5.3 Comparaison entre les deux mécanismes

L'étape déterminante dans le choix du mécanisme entre la  $\beta$ -élimination et l'élimination par la base azotée est la formation des pré-complexes **5-07-f** et **5-10-f**. Si on compare les enthalpies libres des complexes activés **5-04-TS-f** et **5-04-TS'-f**, on constate que le passage par le mécanisme  $\beta$ -élimination est défavorisé par rapport au mécanisme élimination de  $5,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en enthalpie libre et de  $7,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en énergie  $E + ZPE$ . Le mécanisme le plus favorable est donc l'abstraction du proton par la base azotée. Cette préférence s'explique par le fait que le complexe formé **5-07-f** est  $10,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  plus stable que le complexe présentant une liaison agostique **5-10-f**.

## 6.6 Conclusion

Nous avons étudié dans ce chapitre l'ouverture pallado-catalysée du furane et comparé la formation du produit de Heck attendu **P6-f** à celle du produit d'ouverture **P5-f**.

Nous avons pu voir que la formation du cycle à 6 chaînons est défavorisée cinétiquement et thermodynamiquement par rapport au cycle à 5 comme c'était le cas pour l'allylamine. Cependant, la différence observée entre les deux états de transition de fermeture de cycle est beaucoup plus grande que précédemment à cause de la géométrie *trans* du produit de syn-addition *endo*. La différence observée de 15,0 kcal.mol<sup>-1</sup> entre le produit de Heck et le produit d'ouverture provient notamment du fait que le furane a une plus faible énergie de résonance que l'indole.

Nous avons également examiné le rôle de la base dans l'ouverture du furane. La complexation de la base azotée sur la molécule n'entraîne aucune assistance à l'ouverture. Le furane s'ouvre assez facilement avec une barrière de seulement 8,3 kcal.mol<sup>-1</sup> grâce à une migration du palladium. De plus, cette ouverture s'accompagne d'un gain en enthalpie libre de 10,4 kcal.mol<sup>-1</sup>. L'ouverture est donc favorisée cinétiquement et thermodynamiquement.

La formation de l'indole est induite par l'abstraction finale d'un proton. Celle-ci peut se faire soit par un mécanisme d'élimination par la base azotée ou par une  $\beta$ -élimination. Le mécanisme d'élimination est favorisé cinétiquement en enthalpie libre d'environ 5,2 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cette différence provient de la migration favorable du palladium vers la double liaison de l'énal.

Le mécanisme le plus favorable est représenté Figure 6.24.



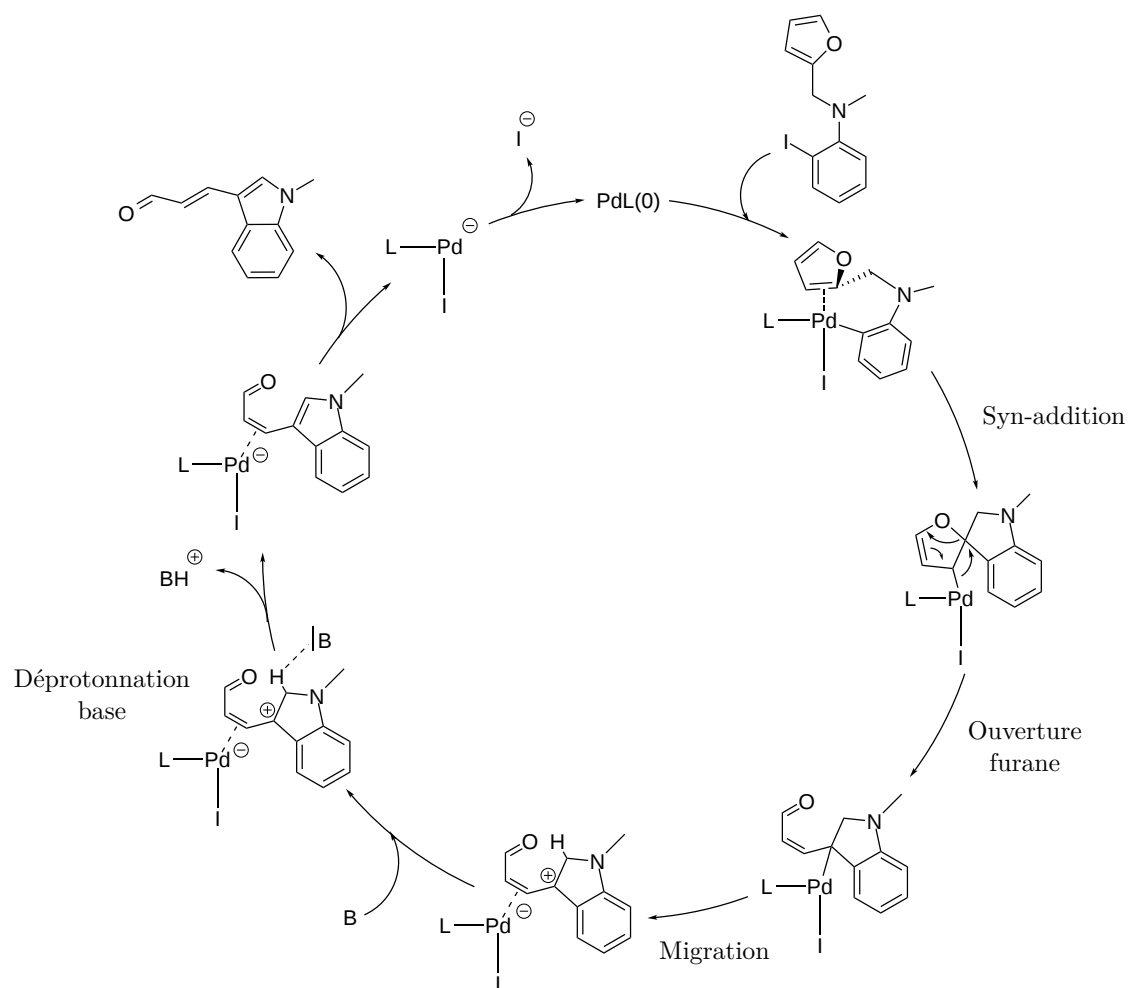


FIGURE 6.24 – Mécanisme le plus favorable pour l'ouverture du furane

# Étude théorique de l'ouverture pallado-catalysée du benzofurane

## 7.1 Contexte expérimental

Suite au succès de l'ouverture du benzofurane, l'équipe de chimie et procédés de l'ENSTA a entrepris la même réaction d'ouverture d'hétérocycle aromatique en considérant cette fois le benzofurane [Wagschal 2010]. Cette équipe a effectivement observé l'ouverture du benzofurane donnant un phénol contrairement au furane qui donnait un énal (Figure 7.1).

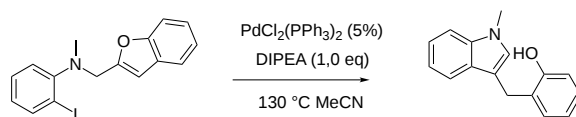


FIGURE 7.1 – Réaction d'ouverture du benzofurane

En effet, le même mécanisme que celui mis en jeu pour le furane formerait une méthylène quinone (Figure 7.2). Notons d'ailleurs que le produit phénol s'obtient formellement à partir de la méthylène quinone par réduction par  $H_2$ . Le milieu réactionnel ne comporte cependant pas de réducteur, celle-ci se fait donc forcément par l'intermédiaire du palladium. Par conséquent, contrairement au mécanisme pour le furane, une étape de réduction du palladium supplémentaire est nécessaire pour régénérer le palladium au degré (0) (Figure 7.3).

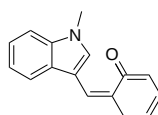


FIGURE 7.2 – Formule de Lewis de la méthylène quinone

Plusieurs questions se posent donc sur l'ouverture du benzofurane par rapport à celle du furane :

- La formation de la méthylène quinone étant *a priori* défavorable, quelle est la force motrice de la réaction ?

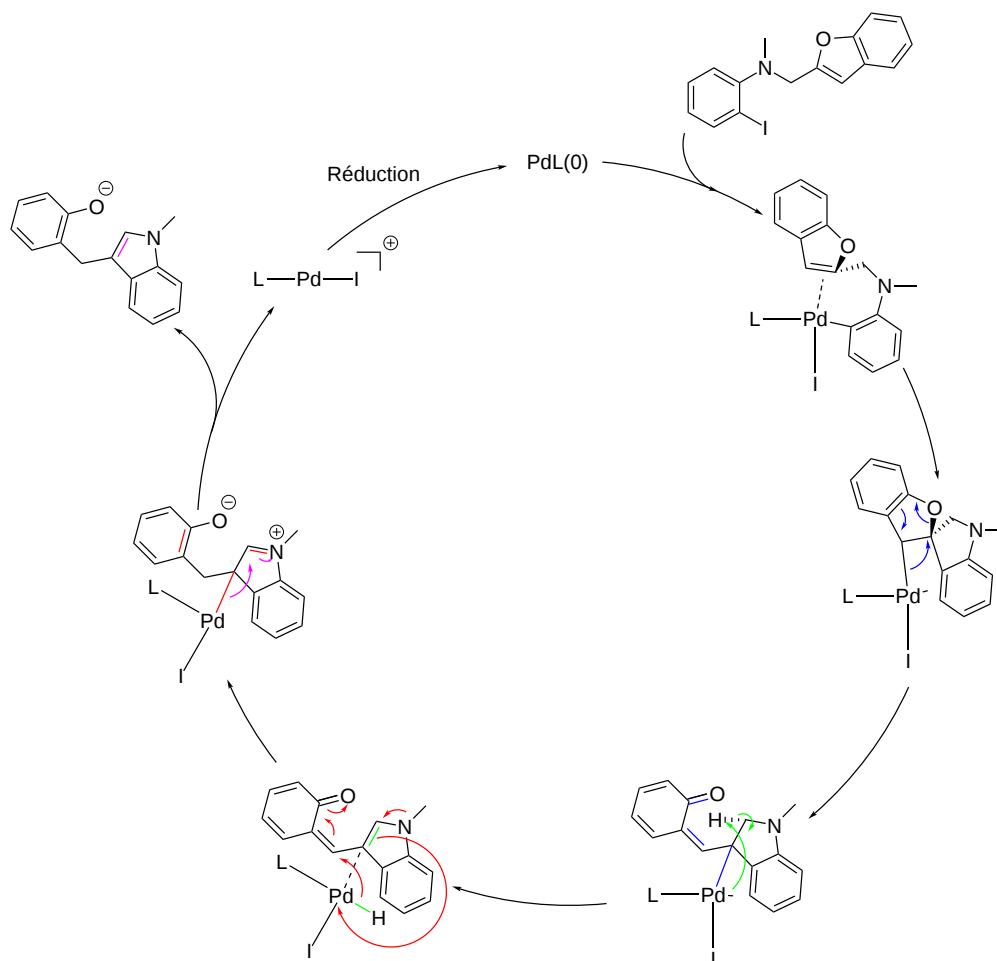


FIGURE 7.3 – Mécanisme proposé pour l'ouverture du benzofurane et la formation du phénol

- Passe-t-on intermédiairement par la méthylène quinone qui rompt l'aromaticité du cycle phényle ?
- La protonation de l'oxygène du benzofurane a-t-elle lieu pendant le cycle catalytique ou après ?
- La base azotée protonnée ou non protonnée joue-t-elle un rôle explicite ?
- Comment le palladium au degré (0) est-il régénéré ?

## 7.2 Approche adoptée pour cette étude

Nous nous sommes intéressés à l'ouverture du benzofurane dans le cas de la réaction de Heck intramoléculaire de la benzofurfurylamine (Figure 7.1). Le niveau de calcul théorique est le même que les chapitres précédents. Le ligand phosphine

expérimental a été modélisé comme précédemment par  $\text{PH}_3$ . Nous nous intéresserons pas à l'étape d'addition oxydante car elle ne discrimine pas entre les différentes voies.

Au vu des résultats obtenus précédemment pour le furane, la formation du produit de Heck classique (Figure 7.4) n'est pas favorisée et deux mécanismes peuvent être envisagés pour l'ouverture du benzofurane (Figure 7.5) :

- Ouverture par migration du palladium (Mécanisme **MIGR**) pour former la méthylène quinone, déjà présenté Figure 7.3 ;
- Ouverture par migration du palladium assistée par la base azotée protonnée (Mécanisme **BAP**) pour former un phénol ;

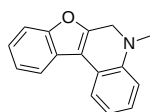


FIGURE 7.4 – Produit de la réaction de Heck pour le benzofurane

Les deux produits obtenus sont en équilibre par échange d'un proton avec la base azotée. Une fois le furane ouvert, la méthylène quinone peut se complexer sur le palladium sous forme de phénolate (Mécanisme **PHEN**).

Une fois le furane ouvert, l'indole peut être formé soit par une suite de réaction  $\beta$ -élimination/ $\beta$ -addition (noté par la suite mécanisme **XX- $\beta$**  ou d'élimination/addition par la base azotée (noté par la suite mécanisme **XX-EBN**). Ces deux mécanismes sont présentés dans l'exemple du mécanisme **MIGR** la Figure 7.6.

Les mécanismes **XX-EBN** sont toujours en cours d'étude et ne seront pas abordés dans la suite de ce chapitre.

En préambule à cette étude, nous avons optimisé la géométrie de trois molécules : la méthylène quinone, l'*ortho*-méthylphénol et l'*ortho*-méthylphénolate. Les distances dans ces molécules sont données Figure 7.7. Ces distances nous serviront de références pour distinguer la forme quinone de la forme phénolate.

Dans le phénol, toutes les distances C-C du noyau aromatique sont équivalentes à 1,40 Å et la distance C-O vaut 1,37 Å. Dans le phénolate, la distance C-O est plus petite à 1,30 Å et les deux liaisons C-C du noyau aromatique adjacentes sont allongées à environ 1,45 Å. Dans la molécule de méthylène quinone, les distances C-C ne sont plus équivalentes. On observe une alternance au niveau de la longueur de liaison. La liaison  $\text{C}_1\text{-C}_2$  présente un caractère de liaison simple avec une distance de 1,51 Å. La liaison C-O est encore plus courte que dans le phénolate à 1,25 Å caractéristique d'une liaison double.

Pour distinguer la forme phénolate de la forme méthylène quinone, nous regarderons donc tout particulièrement les liaisons suivantes :

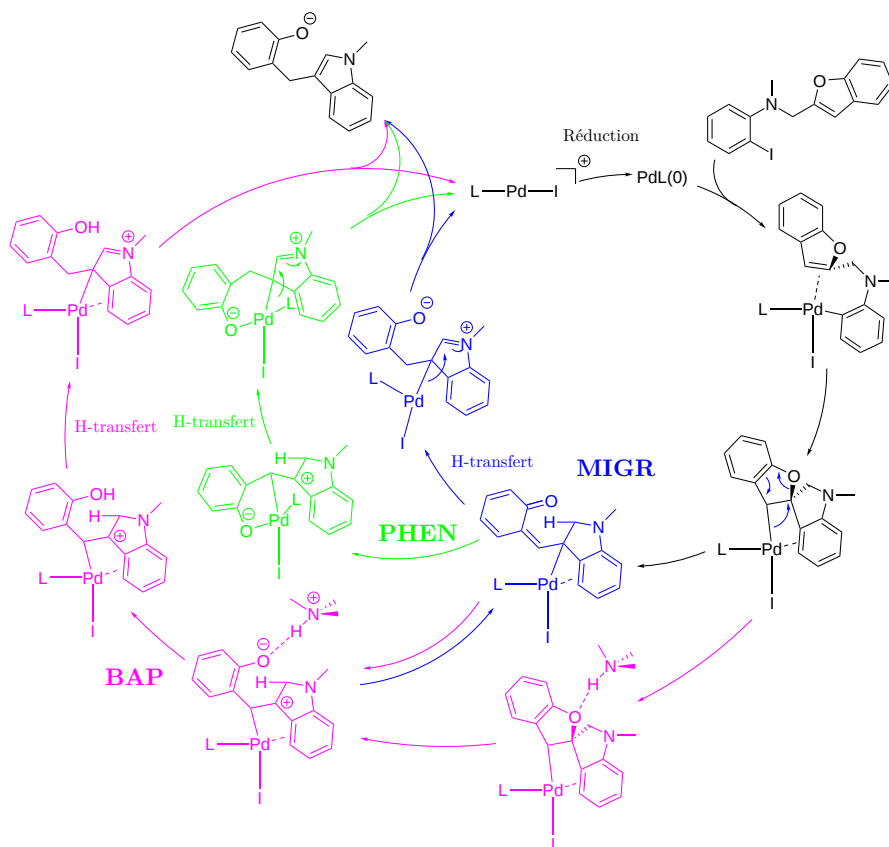


FIGURE 7.5 – Trois voies possibles pour l'ouverture du benzofurane et la formation du phénol

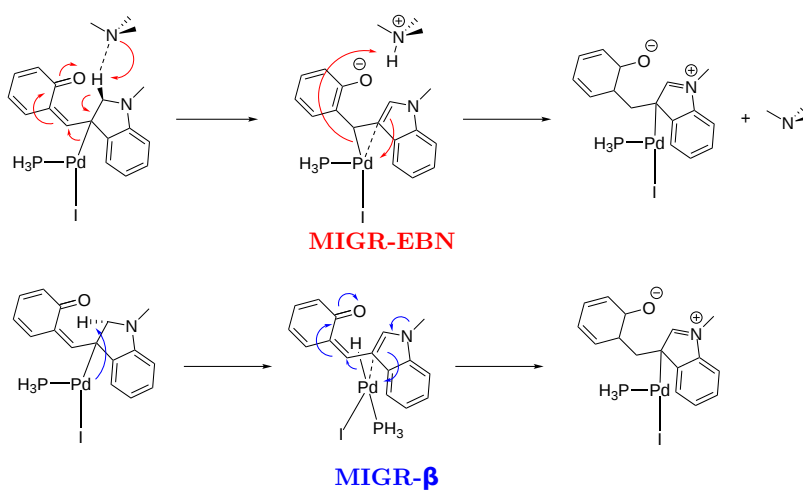


FIGURE 7.6 – Les deux mécanismes proposés pour le transfert de proton

- une liaison C-O courte vers 1,25 Å pour la méthylène quinone, plus longue vers 1,30 Å pour le phénolate ;

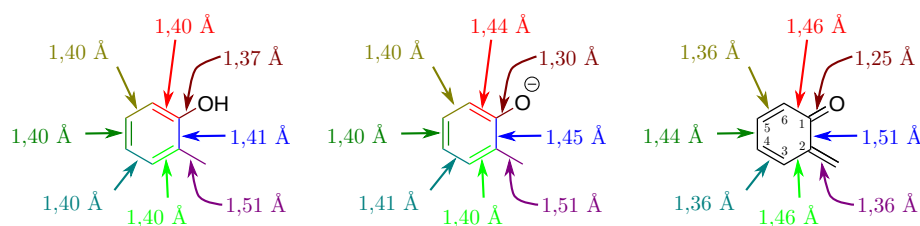


FIGURE 7.7 – Géométries optimisées de gauche à droite : *ortho*-methylphénol, *ortho*-methylphénolat et méthylène quinone

- une liaison C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> plus longue vers 1,44 Å que les liaisons C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> à environ 1,36 Å pour la méthylène quinone alors que les liaisons C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> sont équivalentes dans le phénolate vers 1,40 Å ;
- une liaison C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> présentant un caractère de liaison simple vers 1,51 Å alors que la liaison présente un caractère partiellement double vers 1,45 Å pour le phénolate.

### 7.3 Ouverture du benzofurane : migration ou transfert de proton ?

La fermeture du cycle à 5 pour former un cycle spiro ainsi que l'ouverture du benzofurane assistée ou non par la base azotée est présentée Figure 7.8 et Figure 7.9.

L'enthalpie libre de formation du cycle à 5 chaînons est de 5,1 kcal.mol<sup>-1</sup> en enthalpie libre comparable aux résultats obtenus précédemment pour l'allylamine (4,3 kcal.mol<sup>-1</sup>) et pour le furane (6,2 kcal.mol<sup>-1</sup>). La réaction de fermeture du cycle est cependant plus exergonique que dans le cas du furane : 17,4 kcal.mol<sup>-1</sup> contre 13,5 kcal.mol<sup>-1</sup> pour le furane mais reste moins exergonique que dans le cas de l'allylamine (19,8 kcal.mol<sup>-1</sup>) à cause de la nature spiro du cycle formé.

L'ouverture du benzofurane par migration du palladium (mécanisme **MIGR** étape **02-bf** → **03-MIGR**) se fait avec une enthalpie libre d'activation de 10,9 kcal.mol<sup>-1</sup>, légèrement supérieure à celle observée pour le furane (8,3 kcal.mol<sup>-1</sup>). Cependant, alors que cette étape était exergonique de 10,4 kcal.mol<sup>-1</sup> dans le cas du furane, elle est endergonique de 5,1 kcal.mol<sup>-1</sup> dans le cas du benzofurane. Il ne s'agit donc plus cette fois-ci de la force motrice de l'ouverture du benzofurane. Une analyse des distances (Figure 7.10) et de la population électronique dans le cas de **03-MIGR** montre que ce composé se trouve sous forme méthylène quinone et non pas phénolate. En effet, la liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> présentant un caractère de liaison simple, alors que la liaison C-O est plutôt courte vers 1,27 Å. De plus, les distances

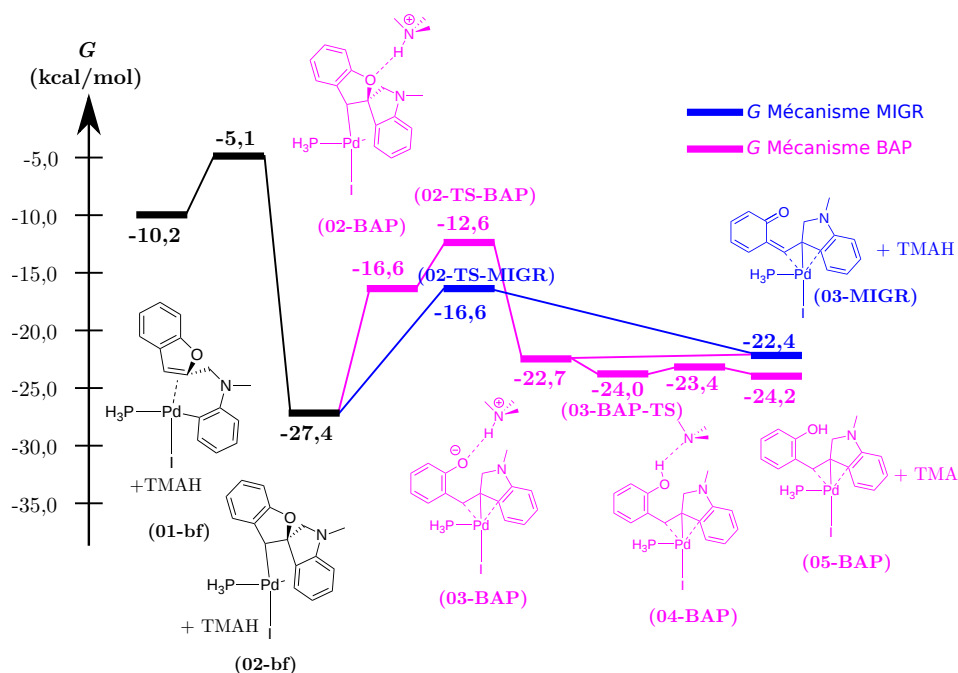


FIGURE 7.8 – Évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes BAP et MIGR

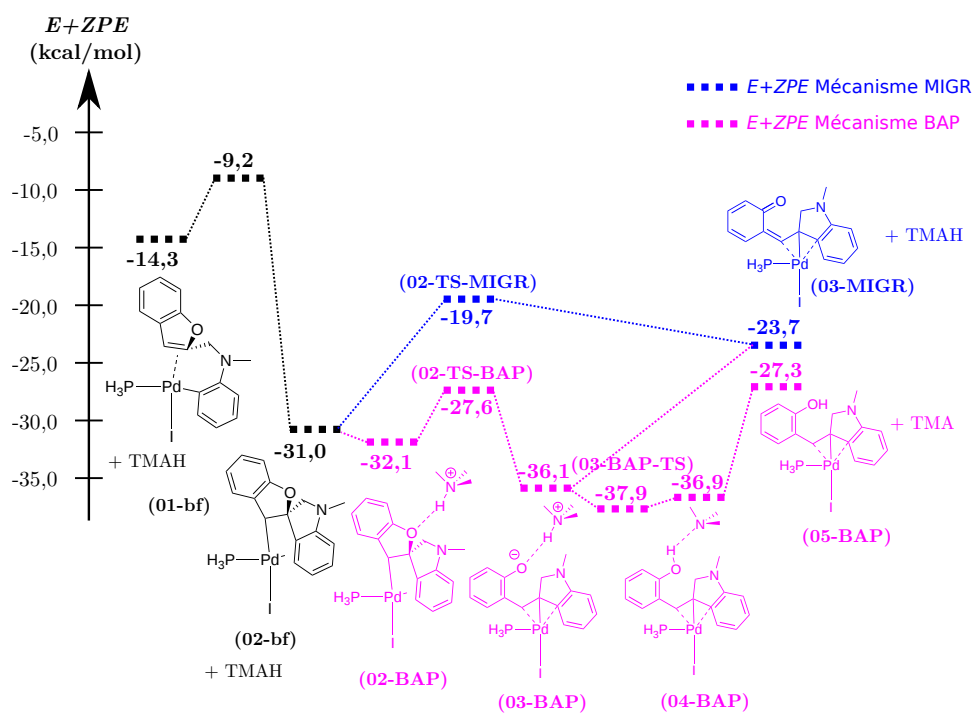


FIGURE 7.9 – Évolution de l'énergie  $E+ZPE$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes BAP et MIGR

### 7.3. Ouverture du benzofurane : migration ou transfert de proton ? 125

C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> sont non équivalentes comme dans la méthylène quinone de référence. Il y a donc rupture de l'aromaticité lors de l'ouverture du benzofurane ce qui explique l'endergonicité observée.

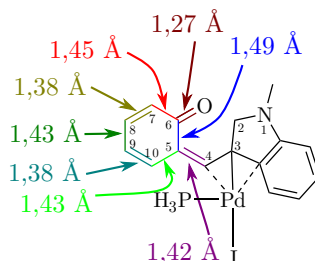


FIGURE 7.10 – Géométrie de la molécule 03-MIGR

De manière similaire à ce qui a été observé pour le furane, la base protonnée facilite l'ouverture du benzofurane. La complexation de la base azotée protonnée sur **02-bf** est endergonique de 10,9 kcal.mol<sup>-1</sup> mais est favorable de 1,1 kcal.mol<sup>-1</sup> en  $E + ZPE$ . La barrière d'ouverture est abaissée à 4,0 kcal.mol<sup>-1</sup> en enthalpie libre et à 4,5 kcal.mol<sup>-1</sup> en  $E + ZPE$  contre 10,9 kcal.mol<sup>-1</sup> et 11,3 kcal.mol<sup>-1</sup> respectivement sans la base protonnée. De manière surprenante, l'ouverture du benzofurane est cette fois-ci exergonique de 6,1 kcal.mol<sup>-1</sup> alors qu'elle était endergonique sans assistance de la base. Une analyse des distances (Figure 7.11) montre que l'intermédiaire **03-BAP** est sous forme phénolate plutôt que sous forme méthylène quinone ce qui explique la différence de comportement avec le mécanisme **MIGR**. Deux évolutions sont possibles ici : d'une part, la base azotée TMAH peut se décomplexer de l'oxygène pour donner **03-MIGR**. Ce passage est quasiment isoénergétique en enthalpie libre mais se fait avec une perte énergétique de 12,4 kcal.mol<sup>-1</sup> en  $E + ZPE$ . D'autre part, un échange du proton entre le phénolate **03-BAP** et l'amine est possible, sans barrière d'activation en enthalpie libre et en énergie  $E + ZPE$  mais avec une barrière en énergie  $E$ , pour donner **04-BAP**. Cet intermédiaire est légèrement plus stable que **03-BAP** de 0,7 kcal.mol<sup>-1</sup> en enthalpie libre.

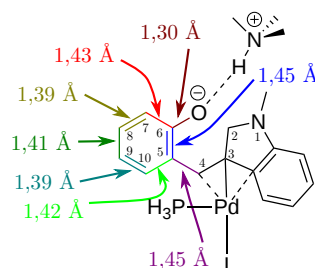


FIGURE 7.11 – Géométrie de la molécule 03-BAP

Finalement, comme dans le cas du furane, à cause de la surestimation du coût



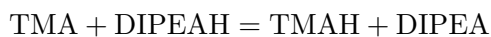
entropique pour les réactions bimoléculaires, il est difficile de trancher en faveur de l'un ou l'autre des mécanismes. Les deux mécanismes **BAP** et **MIGR** entrent en compétition pour l'ouverture du benzofurane.

## 7.4 Discussion sur la modélisation par la base modèle TMA

Lors de l'échange de proton entre le phénolate et l'amine, nous avons vu au paragraphe précédent que **04-BAP** était légèrement plus stable que **03-BAP**. Cependant, cette valeur n'est pas significative car la base expérimentale DIPEA est légèrement plus basique que la base modèle TMA. Cette stabilité est inversée si on utilise la base DIPEA : **04-BAP-DIPEA** est moins stable de 2,0 kcal.mol<sup>-1</sup> que **03-BAP-DIPEA**.

Sur la Figure 7.8, on peut constater que l'intermédiaire **03-MIGR** est moins stable de 1,8 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport au phénol **05-BAP** lorsque l'on suppose que l'échange de proton entre les deux molécules impliquent la base modèle. Cependant, lorsque l'on considère la base expérimentale DIPEA qui est plus basique que la base TMA, la stabilité est inversée en faveur de **03-MIGR** par 1,9 kcal.mol<sup>-1</sup>. On remarque donc que la base expérimentale choisie est assez forte pour que la forme méthylène quinone soit plus stable que la forme phénol.

Ce décalage de 3,7 kcal.mol<sup>-1</sup> entre les mécanismes **MIGR** et **PHEN** d'un côté et **BAP** de l'autre est constant tant que la base TMA n'intervient pas explicitement. Ce décalage correspond en fait à la valeur de l'enthalpie de la réaction d'échange du proton entre la base TMA et DIPEA :



On tiendra compte de cet effet lorsque nous discuterons des mécanismes de  $\beta$ -élimination. On remarquera également que l'on observe ici une inversion de stabilité car les  $pK_a$  des phénols et des amines sont du même ordre de grandeur, contrairement à ce qui a été étudié précédemment pour le furane. La modélisation de la base expérimentale par la base modèle a peu d'influence sur la déprotonation dans les mécanismes **XX-EBN** qui est déjà fortement exergonique et qui donc le sera encore plus avec la base réelle.

## 7.5 Formation du produit par $\beta$ -élimination

Nous aborderons dans cette partie la formation du produit final sous forme de complexe de Pd(II). La régénération du catalyseur sera abordée dans la section 7.6.

### 7.5.1 Étude du mécanisme MIGR- $\beta$

L'évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes **MIGR- $\beta$**  est représentée Figure 7.12.

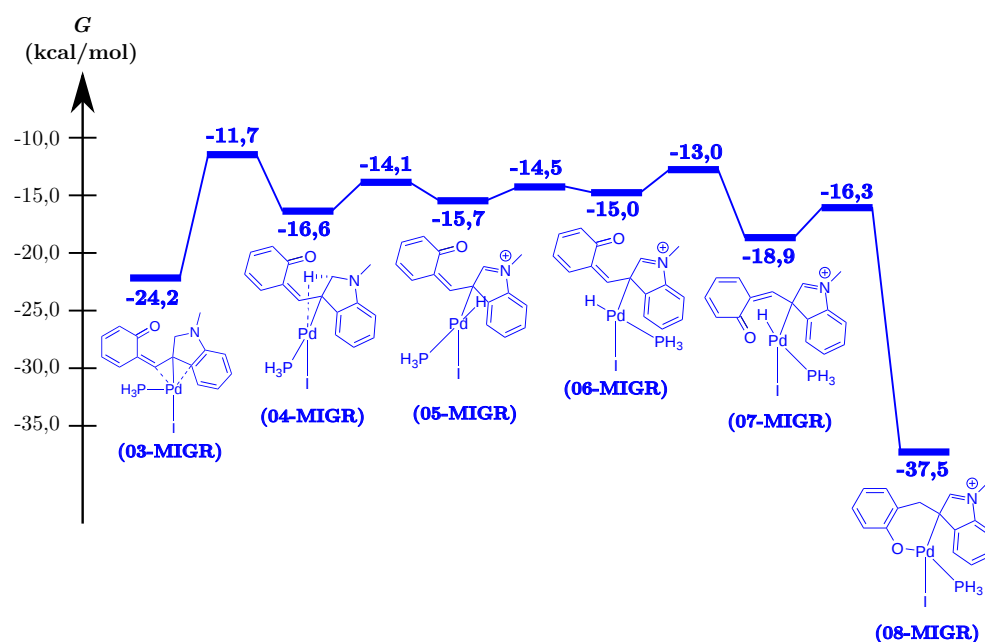


FIGURE 7.12 – Évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes **MIGR- $\beta$** . Toutes les énergies sont données relativement à **01-bf**

La barrière d'enthalpie libre de rotation pour former une liaison agostique est de  $10,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , légèrement supérieure à celle observée dans le cas du furane ( $9,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). La réaction de formation de la liaison agostique est défavorable en enthalpie libre de  $5,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . En effet, la liaison agostique est moins stabilisante que la complexation sur le cycle phényle. De **03-MIGR** à **05-MIGR**, la distance C<sub>2</sub>-H passe de  $1,10 \text{ \AA}$  à  $1,21 \text{ \AA}$  alors que la distance Pd-H passe de  $3,22 \text{ \AA}$  à  $1,87 \text{ \AA}$ . Le transfert de proton est associé à une faible barrière énergétique de  $\beta$ -élimination de  $2,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , du même ordre de grandeur que celle observée dans les chapitres 4 et 6. Comme pour le furane, cette étape est légèrement défavorable en enthalpie libre de  $0,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . L'intermédiaire **06-MIGR** est toujours sous forme méthylène quinone avec des distances équivalents à celles observées précédemment pour **03-MIGR**. Les distances ainsi que l'analyse de la population électronique sur le noyau

indolique laisse penser que la liaison entre le palladium et le carbone C<sub>3</sub> est de type  $\sigma$  et que la liaison C<sub>2</sub>-N à un caractère partiellement double.

Le groupement palladium doit ensuite tourner pour former un complexe de pré-addition sur le carbone C<sub>4</sub> **07-MIGR**. Cet intermédiaire est 0,7 kcal.mol<sup>-1</sup> moins stable que **06-MIGR**. Toutes nos tentatives pour transférer le proton sans complexation de l'oxygène sur le palladium ont échoué et ont abouti à **08-MIGR** où le phénolate a tourné autour de la liaison C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>. La rotation du phénolate se fait avec une barrière de 2,0 kcal.mol<sup>-1</sup> en enthalpie libre. Le gain en enthalpie libre reste cependant faible à 3,9 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport à celui observé lors du passage de **03-MIGR** à **04-PHEN** de 11,2 kcal.mol<sup>-1</sup> (§7.5.3). La raison principale de cette différence provient du fait que dans **04-PHEN** le palladium possède quatre substituants dans un environnement plan carré, ce qui est la géométrie optimale pour un complexe d<sup>8</sup>, alors que le palladium est déjà dans un environnement plan carré dans **06-MIGR**. La rotation du phénolate se fait donc sans complexation du phénolate sur le palladium, la distance Pd-O restant grande à environ 3,5 Å comparée à 2,1 Å dans **04-PHEN**. La rétro-addition de l'hydrogène sur le carbone C<sub>4</sub> se fait avec une barrière de 2,6 kcal.mol<sup>-1</sup>, en accord avec celle observée précédemment au chapitre 4 §4.6.2. Lors de cette addition, l'oxygène se rapproche du palladium : la distance Pd-O passe de 3,5 Å dans **07-MIGR** à 3,1 Å dans **07-MIGR-TS** et 2,05 Å dans **08-MIGR**. La réaction de rétroaddition se fait avec un gain en enthalpie libre de 18,6 kcal.mol<sup>-1</sup> et constitue donc la force motrice de cette réaction.

### 7.5.2 Étude du mécanisme BAP- $\beta$

L'évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes **BAP- $\beta$**  est représentée Figure 7.13.

Pour permettre la formation du pré-complexe de  $\beta$ -élimination **07-BAP**, à cause de la gêne stérique entre le phénol et la phosphine, le phénol doit d'abord tourner autour de la liaison C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>. La barrière associée à cette rotation est de 1,4 kcal.mol<sup>-1</sup> en enthalpie libre. L'intermédiaire **06-BAP** est légèrement moins stable que **05-BAP** de 1,3 kcal.mol<sup>-1</sup>. L'angle dièdre  $\widehat{3456}$  passe de 34° à 100° lors de cette rotation. Une fois le phénol tourné, le palladium migre avec une enthalpie libre d'activation de 4,8 kcal.mol<sup>-1</sup>. La distance Pd-H passe de 3,11 Å à 1,90 Å. La barrière est plus faible que celle observée précédemment dans le mécanisme **MIGR- $\beta$**  : la forme phénol permet une plus grande flexibilité alors que la forme méthylène quinone impose une certaine planéarité pour les atomes C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> et O. Comme précédemment, la réaction de formation de la liaison agostique est défavorable en enthalpie libre :  $\Delta_r G(\mathbf{06-BAP} \rightarrow \mathbf{07-BAP}) = 3,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Le transfert de proton par  $\beta$ -élimination est associé

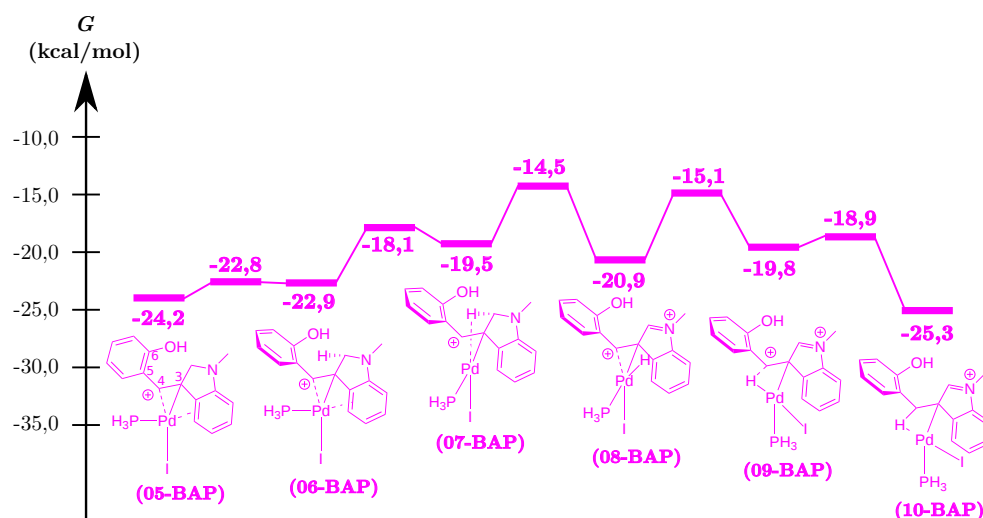


FIGURE 7.13 – Évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes **BAP- $\beta$** . Toutes les énergies sont données pour la molécule + TMA relativement à **01-bf** + TMAH

à une faible barrière en enthalpie libre de  $5,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  qui est du même ordre de grandeur que celles observées précédemment.

Une fois l'indole **08-BAP** formé, le groupement palladium doit tourner pour la  $\beta$ -élimination. Cette rotation est associée à une barrière en enthalpie libre de  $5,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Cette barrière est plus grande que celle observée pour l'indole au §4.6.2 p.72, car la liaison entre le carbone  $C_3$  et le palladium est une liaison de type  $\sigma$  et non  $\pi$  comme lors de la rétro-addition dans le cas de l'indole (chapitre 4). Dans **09-BAP**, l'hydrogène est beaucoup plus proche du carbone  $C_4$  que dans **07-MIGR** et **06-MIGR** : respectivement environ  $2,3 \text{ \AA}$ ,  $2,9 \text{ \AA}$  et  $2,6 \text{ \AA}$ . Cette différence est due encore une fois à la plus grande flexibilité du carbone  $C_4$  dans la forme phénol par rapport à la forme méthylène quinone. L'enthalpie libre de réaction pour passer de **08-BAP** à **09-BAP** est faible :  $1,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . L'hydrogène étant plus proche du carbone, la barrière en enthalpie libre associée à l'étape de rétro-addition est plus faible à environ  $0,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , en accord avec celle observée précédemment et au §4.6.2 p.72. La réaction de rétroaddition se fait avec un gain en enthalpie libre de  $5,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Ce gain est insuffisant pour tirer la réaction. En effet, si on regarde l'enthalpie libre de réaction globale de ce mécanisme **05-BAP**  $\rightarrow$  **10-BAP**, celle-ci ne vaut que  $1,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , ce qui est insuffisant pour constituer une force motrice.

### 7.5.3 Étude du mécanisme PHEN- $\beta$

L'évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes **PHEN- $\beta$**  est représentée Figure 7.14.

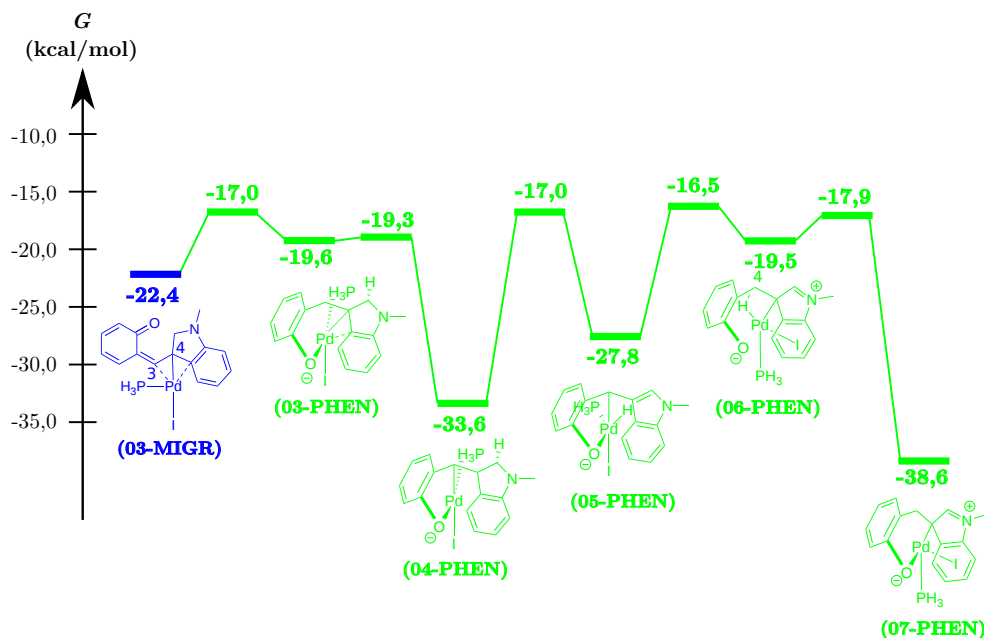


FIGURE 7.14 – Évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes **BAP- $\beta$** . Les énergies sont données relativement à la molécule **01-bf**

Une fois l'intermédiaire **03-MIGR** formé, le phénolate peut se lier au palladium. La formation de ce complexe s'accompagne d'une migration du palladium du carbone  $C_3$  vers le carbone  $C_4$ . La rotation du phénolate de part et d'autre du plan de l'indole se fait avec une barrière en enthalpie libre de 5,4 kcal.mol<sup>-1</sup>. Le complexe n'est alors pas dans un environnement plan carré car il est toujours partiellement lié au phényle. L'oxygène du phénolate reste assez loin du palladium à 2,6 Å dans **03-PHEN**. Lors de la migration du carbone  $C_3$  vers le carbone  $C_4$ , qui se fait avec une barrière de 0,3 kcal.mol<sup>-1</sup>, l'oxygène du palladium se rapproche à environ 2,1 Å et l'environnement du palladium est alors plan carré. Cet environnement plan carré est très stable : le pré-complexe de  $\beta$ -élimination n'est donc pas stable. La  $\beta$ -élimination se fait en une seule étape avec une barrière en enthalpie libre de 16,7 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cette barrière est bien plus importante que celles observées précédemment à cause de la déformation du cycle phénolate nécessaire pour faire cette  $\beta$ -élimination. En effet, la liaison Pd-O et la distance Pd-P s'allongent respectivement de 0,11 Å et de 0,12 Å en passant de **04-PHEN** à **04-PHEN-TS**. La réaction de  $\beta$ -élimination est endergonique de 5,8 kcal.mol<sup>-1</sup>, le palladium étant pentacoordiné dans **05-PHEN**.

À cause de la liaison entre l'oxygène et le palladium, le palladium ne peut pas tourner pour placer l'hydrogène en face du carbone C<sub>4</sub> contrairement à ce qui était observé dans les mécanismes précédents. Seule la liaison Pd-H doit tourner alors que les autres liaisons restent fixes. Le complexe activé associé à cette rotation **05-PHEN-TS** est 11,3 kcal.mol<sup>-1</sup> moins stable que **04-PHEN**. L'hydrogène s'est rapproché du carbone C<sub>4</sub>, à 2,45 Å, où va avoir lieu la rétro-addition. L'oxygène s'est décoordonné du palladium, la distance Pd-O augmentant de 1,39 Å en passant de **05-PHEN** à **06-PHEN**. Cette décomplexation explique le fait que l'intermédiaire **06-PHEN** soit moins stable que **05-PHEN** de 8,3 kcal.mol<sup>-1</sup> en enthalpie libre. L'étape de rétro-addition se fait avec une faible barrière de 1,7 kcal.mol<sup>-1</sup> conforme à ce qui a été observé pour les deux mécanismes précédents. Cette étape est fortement exergonique à cause de la reformation de la liaison Pd-O :  $\Delta_r G = -19,0$  kcal.mol<sup>-1</sup>. La rétro-addition constitue donc la force motrice de ce mécanisme.

#### 7.5.4 Comparaison entre ces trois mécanismes

L'étape cinétiquement déterminante est l'étape de rotation du palladium **03-MIGR** → **05-MIGR** pour le mécanisme **MIGR- $\beta$** . De même pour le mécanisme **PHEN- $\beta$** , l'étape **05-PHEN** → **06-PHEN** est limitante. Enfin pour le mécanisme **BAP- $\beta$** , l'étape de  $\beta$ -élimination **07-BAP** → **08-BAP** est l'étape cinétiquement déterminante.

Étant donné la pénalité à appliquer au mécanisme **BAP- $\beta$**  si on tient compte de la basicité de la base réelle et du fait que ce mécanisme ne présente pas de forces motrices, ce mécanisme est à éliminer. Au final, entre les mécanismes **MIGR- $\beta$**  et **PHEN- $\beta$** , le mécanisme le plus favorable est le mécanisme **PHEN- $\beta$** . En effet, l'étape de formation du complexe phénolate **03-PHEN** a une barrière 5,3 kcal.mol<sup>-1</sup> plus faible en enthalpie libre que la rotation du palladium pour former le pré-complexe de  $\beta$ -élimination **05-MIGR**.

Cependant, la barrière de  $\beta$ -élimination dans le cas du mécanisme **PHEN- $\beta$**  est bien plus élevée que celles déjà observées à cause de la rigidité du complexe. Étant donné les résultats déjà obtenus dans le cas du furane §6.5.3 p.116, la formation de l'indole par abstraction du proton par la base azotée **PHEN-EBN** devrait être plus favorable. Effectivement, si on regarde juste la première étape de formation de l'indole (Figure 7.15), le mécanisme **PHEN-EBN** est plus favorable que le mécanisme **PHEN- $\beta$** . La suite du mécanisme **PHEN-EBN** est toujours en cours d'étude.

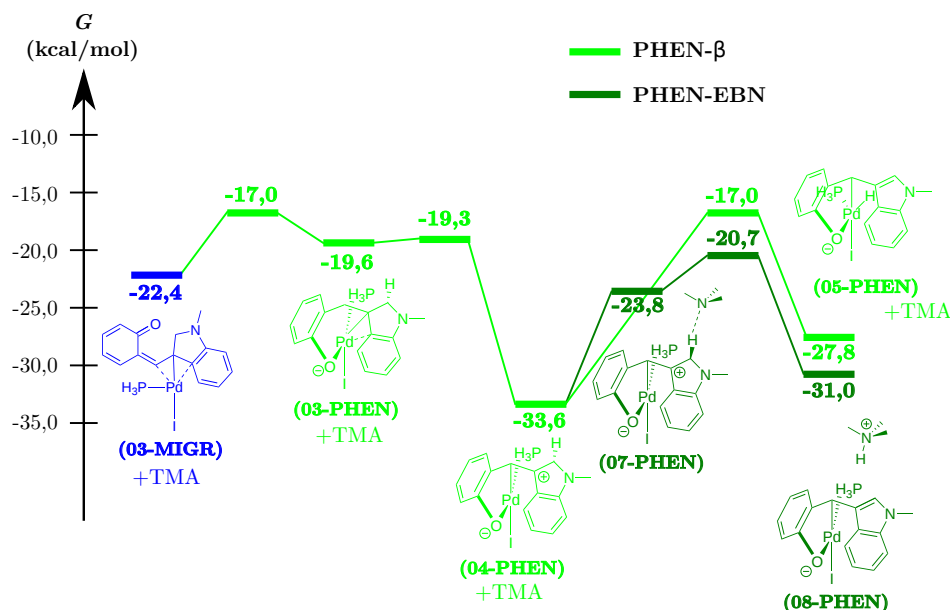
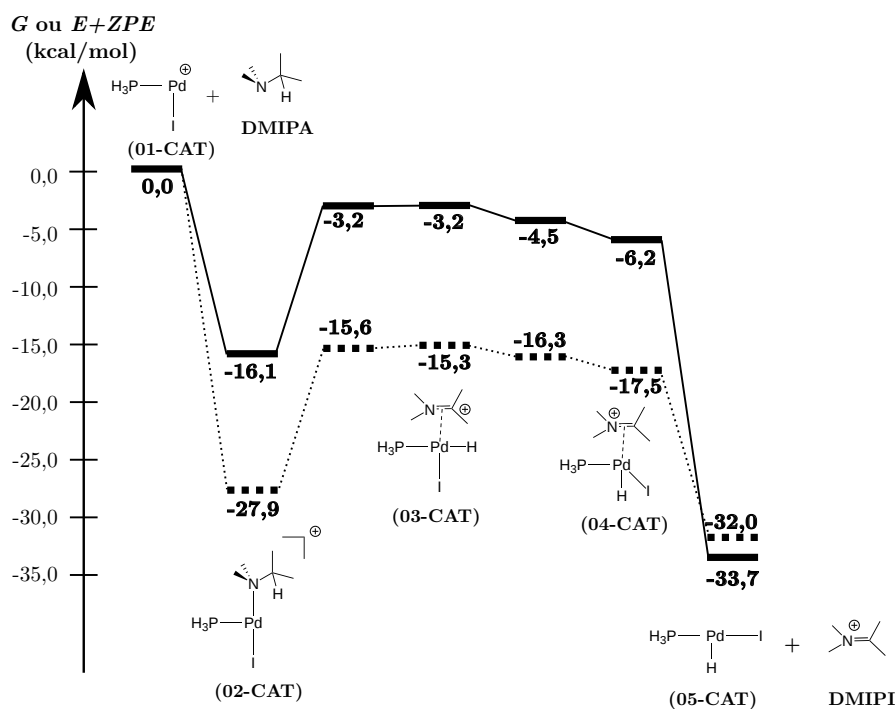


FIGURE 7.15 – Évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour l'ouverture du benzofurane dans les mécanismes **BAP-β**.

## 7.6 Régénération du catalyseur

À la fin du cycle, le catalyseur est sous forme  $\text{PdIPH}_3^+$ , et donc le palladium est au degré d'oxydation +II : il doit être réduit pour régénérer le catalyseur. Dans les mécanismes précédemment étudiés, la régénération se faisait par abstraction du proton par la base azotée et élimination de l'iode. Ici comme le catalyseur ne présente pas d'hydruure, un moyen de faire cette régénération est la réduction par la base azotée. Cette régénération ne peut pas se faire avec la base modèle, car l'espèce formée par réduction  $\text{N}(\text{Me})_2\text{CH}_2^+$  n'est pas stable. Nous avons donc décidé d'utiliser la diméthylisopropylamine (DMIPA) présentant une fonction isopropyle comme la base réelle. L'enthalpie libre  $G$  et l'énergie  $E + \text{ZPE}$  relativement au catalyseur  $\text{PdIPH}_3^+ + \text{DMIPA}$  sont données Figure 7.16.

La formation du complexe amine entre le complexe  $\text{PdIPH}_3^+$  et la base azotée DMIPA est favorable de  $27,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en énergie  $E + \text{ZPE}$ . En enthalpie libre cette complexation est favorable de  $16,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , la différence venant du coût entropique de la complexation passant de deux molécules à une molécule. Cette énergie de complexation est inférieure à celle observée précédemment au chapitre 3, lors de l'étude des molécules modèles, où on trouvait une énergie de complexation de l'ammoniac d'environ  $37 \text{ kcal.mol}^{-1}$  au même niveau de calcul. Cette différence peut s'expliquer à cause de la gêne stérique induite entre les groupements alkyles de l'amine et la phosphine.

FIGURE 7.16 – Évolution de l'enthalpie libre  $G$  pour la régénération du catalyseur

Le transfert de l'hydrogène de la molécule de DMIPA vers le palladium se fait en deux étapes avec une barrière globale de  $12,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en enthalpie libre et de  $12,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en énergie  $E + ZPE$ . La première étape est le transfert de proton et la deuxième étape est le basculement du proton. La base azotée est dans **04-CAT** alors sous forme d'iminium (le diméthylisopropyliminium DMIPI) et forme un complexe  $\pi$  avec le palladium. Les distances  $\text{Pd-C}$  et  $\text{Pd-N}$  sont équivalentes, égales respectivement à  $2,18 \text{ \AA}$  et  $2,22 \text{ \AA}$ . L'enthalpie libre de réaction de transfert de proton **02-CAT**  $\rightarrow$  **04-CAT** est positive à  $9,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Cela est dû au passage d'un complexe  $\sigma$  à un complexe  $\pi$ . En effet l'énergie de complexation finale (qui correspond à l'inverse de la réaction **04-CAT**  $\rightarrow$  **05-CAT**) vaut  $14,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$  alors que l'énergie de formation du complexe initial (étape **01-CAT**  $\rightarrow$  **02-CAT**) vaut  $27,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en  $E + ZPE$ .

Globalement la réaction  $\text{PdIPH}_3^+ + \text{DMIPA} \rightarrow \text{PdHIPH}_3 + \text{DMIPI}$  est fortement exergonique de  $33,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  ce qui indique que la régénération du catalyseur est favorisée thermodynamiquement. De plus, les barrières restent accessibles à la température de travail.



## 7.7 Conclusion

Nous avons étudié dans ce chapitre l'ouverture pallado-catalysée du benzofurane. Cette étude est encore en cours et certaines voies restent à explorer.

Nous pouvons quand même extraire des tendances de cette étude. Contrairement au furane, l'ouverture du cycle par migration n'est pas favorable thermodynamiquement. En effet, contrairement au furane, l'ouverture conduit ici à une méthylène quinone instable car il y a eu perte de l'aromaticité. Une assistance par la base protonnée permet de conserver cette aromaticité et rend cette ouverture favorable d'un point de vue énergétique.

La formation d'un complexe entre le palladium et le phénolate pourrait être une des forces motrices de la réaction d'ouverture. Cette réaction est exergonique de 11,2 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cependant, une fois ce complexe formé les réactions de  $\beta$ -élimination sont beaucoup plus difficiles que précédemment, avec des barrières 5 fois plus élevées. La formation de l'indole se fait donc par l'intermédiaire de la base azotée. Une étude plus approfondie de ce chemin est nécessaire pour conclure.

Enfin, nous avons étudié la régénération du catalyseur. Celle-ci peut être faite par un transfert d'hydrure de la base azotée vers le palladium. Ce transfert est favorable d'un point de vue thermodynamique malgré la formation d'un iminium. De plus, les barrières misent en jeu restent faibles ( $< 13$  kcal.mol<sup>-1</sup>).

# Conclusion et perspectives

## Conclusion

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons étudié plusieurs réactions de Heck intramoléculaires d'un point de vue théorique. Les réactifs que nous avons sélectionnés comportent deux sites de complexation différents : un alcène et une amine. Nous avons donc tout d'abord cherché la fonctionnelle permettant d'obtenir la meilleure description de la compétition entre ces deux complexations. La comparaison sur des molécules modèles de plus de soixante fonctionnelles à des calculs explicitement corrélés CCSD(T)/CBS a été menée. Cette étude a révélé que les fonctionnelles de la famille LYP ainsi que les fonctionnelles à séparation de portée ne convenaient pas pour l'étude de ces composés. Nous avons finalement retenu la fonctionnelle GGA BP86 associée à une base de qualité triple zêta.

Une fois la fonctionnelle choisie, nous avons étudié d'un point de vue théorique la formation de l'indole à partir de la N-allyl-2-iodoaniline par une réaction de Heck intramoléculaire. Cette réaction peut former quatre produits dont l'indole qui est le produit obtenu majoritairement expérimentalement. Nous avons justifié que cet indole était à la fois le produit thermodynamique et cinétique de la réaction. Nous avons aussi montré que l'azote ne joue aucun rôle sur la régiosélectivité de la réaction. Cependant, dans le cas de l'allyl(benzyl)amine, il a été montré expérimentalement que l'azote inhibe la réaction en formant un complexe  $\sigma$ -alkyle avec le palladium très stable : on parle alors d'aza-inhibition. Une étude théorique de cette inhibition a montré que contrairement aux propositions expérimentales, le facteur prépondérant est la population électronique de l'azote et non l'hybridation du carbone benzylique. Nous avons également étudié d'autres familles de composés, notamment des composés fluorés, qui présentent les mêmes caractéristiques que le groupement carbonyle. Nous prédisons qu'ils permettraient d'isoler le complexe  $\sigma$ -alkyle.

L'ouverture du furane a ensuite été considérée dans le cas de la furfuryl-2-iodoaniline. Nous avons montré tout d'abord que la formation du produit de Heck était défavorisée par rapport à l'ouverture du furane. La force motrice de cette réaction d'ouverture du furane est la formation de l'énal induite par la migration du palladium. Cette ouverture est favorisée par l'assistance de la base azotée sous sa forme protonnée. La formation de l'indole final se fait préférentiellement par une réaction d'élimination du proton par la base azotée et non pas par une réaction de  $\beta$ -élimination comme dans le cas de l'allylamine.

Enfin, nous avons entamé l'étude l'ouverture du benzofurane. Contrairement au

cas du furane, l'ouverture du benzofurane n'est pas favorable thermodynamiquement. En effet, lors de l'ouverture, il y a perte de l'aromaticité du cycle phénolate pour former une méthylène quinone. La force motrice de la réaction pourrait être la formation du complexe entre le phénolate et le palladium. Comme pour le furane la réaction d'élimination du proton se fait préférentiellement par la base azotée. L'étape d'addition du proton reste encore à étudier.

## Perspectives

Après avoir étudié l'ouverture du furane et du benzofurane d'un point de vue théorique, nous avons pu voir que la force motrice était dans le premier cas la formation de l'aldéhyde et dans le deuxième cas, la formation de la liaison palladium-oxygène. Il serait intéressant d'étudier la migration du palladium dans le cas d'autres hétérocycles aromatiques comme le pyrrole (Figure 7.17) et l'indole (Figure 7.18) pour former respectivement une imine (aldimine  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé) et une aniline. Comme nous l'avons vu dans le cas de l'étude de l'aza-inhibition, la complexation de l'azote sur le palladium pourrait dans ce cas jouer un rôle important. Ces réactions n'ont pas été testées expérimentalement à ce jour.

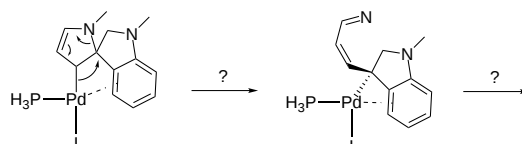


FIGURE 7.17 – Réaction d'ouverture du pyrrole

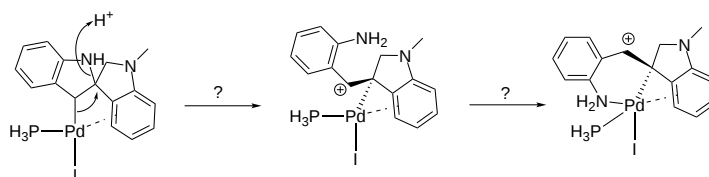


FIGURE 7.18 – Réaction d'ouverture de l'indole

Il est également envisageable d'étudier l'ouverture d'autre cycles non aromatique comme le cyclopropane [Dos Santos 2012] observée expérimentalement (Figure 7.19).

Comme pour l'ouverture du furane plusieurs mécanismes peuvent être envisagés, notamment un mécanisme de type métallation-déprotonation concertées

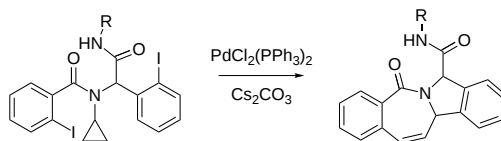
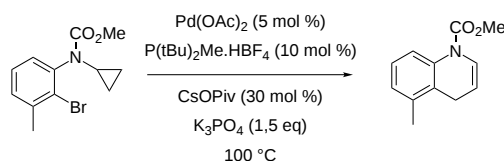


FIGURE 7.19 – Réaction d'ouverture du cyclopropane

est envisageable dans les conditions adoptées par Rousseaux *et al* (Figure 7.20) [Rousseaux 2012] grâce à la présence de l'acide carboxylique.

FIGURE 7.20 – Réaction d'ouverture du cyclopropane sous les conditions de Rousseaux *et al*.

De plus certains composés ne s'ouvrent pas sous les conditions de Rousseaux *et al*. (Figure 7.21) ce qui laisse à penser que le mécanisme n'est pas le même selon les conditions opératoires adoptées.

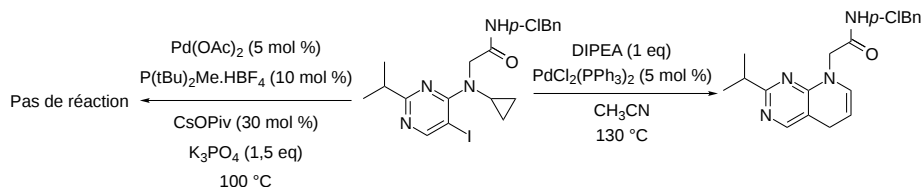


FIGURE 7.21 – Réaction d'ouverture du cyclopropane

Nous nous sommes concentrés dans ce travail sur la formation d'hétérocycles azotés par la réaction intramoléculaire de Heck. Cependant, la réaction de Heck permet également de former d'autres hétérocycles et notamment des cycles oxygénés. Un résultat intéressant, obtenu par l'équipe de l'ENSTA mais non publié [Wagschal 2010], qu'il convient d'étudier d'un point de vue théorique est la non formation de cycle pour l'éther et l'ester présentés respectivement sur la Figure 7.22 et 7.23 .

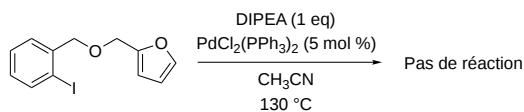


FIGURE 7.22 – Exemple de non formation de cycle dans le cas d'un éther

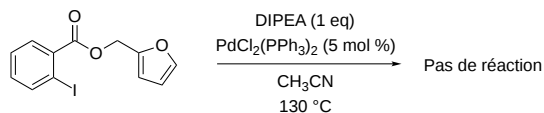


FIGURE 7.23 – Exemple de non formation de cycle dans le cas d'un ester

Ce résultat est d'autant plus surprenant que la réaction d'ouverture du furane a été observée [Yin 2012] pour d'autres éthers (Figure 7.24). Plusieurs pistes sont à explorer dont l'effet du solvant, une oxy-inhibition ou l'influence de la base utilisée.

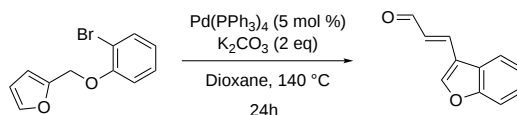


FIGURE 7.24 – Exemple d'ouverture du furane dans le cas d'un éther

# Fichier de soumission Gaussian et base utilisée

---

Toutes les bases ont été prises sur le site EMSL <https://bse.pnl.gov/bse/portal> [Feller 1996, Schuchardt 2007].

## Exemple de fichier de soumission Gaussian

```
% mem=10024Mb
% chk=cat_alc_intra_2
% NprocShared=8
# P BP86/gen Pseudo=Read SCRF(Solvent=Acetonitrile)
# Opt(Maxstep=5)
# Ginput IOP(6/7=3)
# Units(Ang,Deg)
```

catalyseur avec adsorption de l'alcene en intramoléculaire

```
0 1
H 4.733134 0.204031 -0.328112
H 0.687943 -2.397838 -1.950204
H -1.246508 -3.934935 -2.241938
H 1.472454 2.198552 -2.289697
H 4.108347 2.270711 -0.632942
C -0.266777 -2.143159 -1.496187
P 3.648203 1.071182 -0.000566
I 2.203852 -1.982680 1.215232
C -1.360139 -3.028370 -1.652281
Pd 1.341796 0.097926 -0.392142
H -0.725325 1.128741 -2.050473
H 3.990086 1.375752 1.351887
```

C 0.962840 2.203733 -1.329991  
C -0.385999 -0.975958 -0.724175  
C -0.276765 1.603573 -1.182339  
C -2.577626 -2.730495 -1.013712  
H 1.344951 2.885234 -0.574276  
H -3.423251 -3.409486 -1.101156  
C -1.639564 -0.626219 -0.142939  
C -2.722313 -1.539982 -0.276467  
C -1.183369 1.838843 0.002920  
H -1.998250 2.501879 -0.342736  
N -1.791323 0.596909 0.551484  
H -0.645116 2.375525 0.795565  
H -3.682927 -1.311100 0.175170  
C -3.000145 0.839661 1.348763  
H -2.837119 1.717566 1.983887  
H -3.205069 -0.013840 2.003378  
H -3.896724 1.029744 0.731446

H C N O

6-311++G(2d,p)

\*\*\*\*

I 0

S 1 1.00

0.7242000 1.0000000

S 1 1.00

0.4653000 1.0000000

S 1 1.00

0.1336000 1.0000000

P 1 1.00

1.2900000 1.0000000

P 1 1.00

0.3180000 1.0000000

P 1 1.00

0.1053000 1.0000000

P 1 1.00

0.0308000 1.0000000

D 1 1.00

0.2940000 1.0000000

---

\*\*\*\*

\*\*\*\*

Pd 0

S 1 1.00

2.7870000 1.0000000

S 1 1.00

1.9650000 1.0000000

S 1 1.00

0.6243000 1.0000000

S 1 1.00

0.1496000 1.0000000

S 1 1.00

0.0436000 1.0000000

P 1 1.00

5.9990000 1.0000000

P 1 1.00

1.4430000 1.0000000

P 1 1.00

0.5264000 1.0000000

P 1 1.00

0.0899000 1.0000000

P 1 1.00

0.0262000 1.0000000

D 2 1.00

6.0910000 0.0376146

1.7190000 0.5200479

D 1 1.00

0.6056000 1.0000000

D 1 1.00

0.1883000 1.0000000

F 1 1.00

1.4720000 1.0000000

\*\*\*\*

P 0

S 1 1.00

1.5160000 1.0000000

S 1 1.00

0.3369000 1.0000000



```
S 1 1.00
0.1211000 1.0000000
P 1 1.00
3.7050000 1.0000000
P 1 1.00
0.3934000 1.0000000
P 1 1.00
0.1190000 1.0000000
P 1 1.00
0.0298000 1.0000000
D 1 1.00
0.3640000 1.0000000
****

P 0
P-ECP 2 10
d potential
5
1 462.1211423 -10.0000000
2 93.6863701 -79.4864658
2 21.2349094 -28.3668251
2 6.3388415 -9.8577589
2 2.0620684 -1.0163783
s-d potential
5
0 78.0831823 3.0000000
1 58.9576810 12.9104154
2 36.0571255 150.0250298
2 11.2464453 71.7083146
2 2.6757561 23.0397012
p-d potential
6
0 75.1617880 5.0000000
1 57.4544041 6.3446507
2 47.9481748 198.5585104
2 18.4588360 111.1470820
2 5.9414190 40.3944144
2 1.8487507 6.4483233
```

---

PD 0

PD-ECP 3 28

f potential

5

0 598.3336444 -0.0563177

1 162.4298290 -20.1288036

2 51.5714771 -105.8197923

2 16.4888260 -42.5733345

2 5.8287656 -3.6165086

s-f potential

5

0 73.3806304 3.0003651

1 14.7550438 32.4350093

2 17.8350204 459.0830383

2 12.7111477 -868.0629029

2 9.3292063 514.4726098

p-f potential

5

0 55.6689877 4.9593099

1 64.2337771 21.1711029

2 17.6254952 605.0560092

2 11.9058155 -726.9641846

2 8.5100832 396.3274883

d-f potential

5

0 49.9994728 3.0508745

1 39.7477547 22.2506580

2 11.4321366 674.8357698

2 9.1790080 -1040.8554048

2 7.5624429 505.9375147

I 0

I-ECP 3 46

f potential

5

0 1.0715702 -0.0747621

1 44.1936028 -30.0811224

2 12.9367609 -75.3722721

2 3.1956412 -22.0563758

2 0.8589806 -1.6979585  
s-f potential  
5  
0 127.9202670 2.9380036  
1 78.6211465 41.2471267  
2 36.5146237 287.8680095  
2 9.9065681 114.3758506  
2 1.9420086 37.6547714  
p-f potential  
5  
0 13.0035304 2.2222630  
1 76.0331404 39.4090831  
2 24.1961684 177.4075002  
2 6.4053433 77.9889462  
2 1.5851786 25.7547641  
d-f potential  
5  
0 40.4278108 7.0524360  
1 28.9084375 33.3041635  
2 15.6268936 186.9453875  
2 4.1442856 71.9688361  
2 0.9377235 9.3630657

# Résultats détaillés pour chaque méthode

## B.1 Molécule modèle

Méthode	% échange (atténuation)	$\Delta E$ kcal.mol <sup>-1</sup>	$\Delta d$ Å	$d(\text{Pd} - \text{G})$ Å	$d(\text{Pd} - \text{N})$ Å
<b>LDA</b>					
SVWN5		-4,34	-0,4	2,025	2,029
<b>GGA et NGA</b>					
HFS		-5,80	0,4	2,061	2,057
HFB		-12,57	7,8	2,259	2,181
PBE		-6,96	0,4	2,086	2,082
PBE-D2		-4,78	-0,2	2,085	2,087
OPBE		-5,56	-2,1	2,041	2,062
OLYP		-9,06	0,1	2,097	2,096
SLYP		-2,30	-0,5	2,006	2,012
BP86		-7,90	1,1	2,097	2,086
BP86-D2		-4,87	0,3	2,095	2,092
BP86-PFD		-3,44	6,3	2,202	2,138
PW91		-7,14	0,8	2,089	2,081
BLYP		-10,67	3,1	2,149	2,118
BLYP-D2		-7,40	1,7	2,141	2,123
B97D		-6,52	1,7	2,128	2,111
B97D3		-7,12	2,1	2,120	2,099
HCTH 407		-9,35	0,0	2,095	2,095
SOGGA11		-6,49	-0,8	2,078	2,087
N12		-7,08	0,1	2,068	2,066
<b>Méta-GGA et méta-NGA</b>					
TPSS		-7,64	0,6	2,091	2,085
M06-L		-6,46	-1,5	2,090	2,105

Méthode	% échange (atténuation)	$\Delta E$ kcal.mol <sup>-1</sup>	$\Delta d$ Å	$d(\text{Pd} - \text{G})$ Å	$d(\text{Pd} - \text{N})$ Å
M11-L		-9,86	5,5	2,113	2,059
$\tau$ -HCTH		-8,99	1,5	2,096	2,082
MN12-L		-9,00	3,3	2,071	2,037
<b>Dispersion + D3(BJ)</b>					
B3LYP-D3BJ		-9,17	4,5	2,134	2,089
B3PW91-D3BJ		-6,68	2,5	2,091	2,066
BLYP-D3BJ		-7,71	1,9	2,139	2,120
BMK-D3BJ		-10,17	0,9	2,113	2,104
BP86-D3BJ		-5,14	0,8	2,091	2,083
CAM-B3LYP-D3BJ		-11,08	5,4	2,123	2,069
LC- $\omega$ PBE-D3BJ		-8,33	2,5	2,075	2,050
PBE1PBE-D3BJ		-7,41	2,6	2,085	2,059
B2PLYP-D3BJ		-7,29	2,1	2,094	2,072
<b>Hybride GGA</b>					
O3LYP	11,61	-9,97	1,6	2,099	2,084
$\tau$ -HCTH-hyb	15	-9,24	3,1	2,106	2,075
B3LYP	20	-11,77	5,2	2,143	2,091
Rev-B3LYP		-11,31	4,8	2,133	2,085
B3PW91		-9,48	2,9	2,099	2,070
B3P86		-9,31	3,0	2,094	2,064
mPW3PBE		-9,06	2,7	2,093	2,066
B97-1	21	-9,85	4,0	2,122	2,082
B97-2		-9,83	3,3	2,107	2,074
X3LYP	21,8	-11,75	5,3	2,142	2,088
B98	21,98	-10,36	4,3	2,123	2,080
APF	23	-9,10	2,8	2,093	2,065
APFD		-4,65	8,7	2,201	2,114
PBE0	25	-8,83	2,8	2,089	2,061
mPW1LYP	25	-12,19	6,2	2,152	2,090
mPW1PBE	25	-9,10	3,0	2,091	2,061
SOGGA11-X	40,15	-10,82	5,9	2,130	2,071
BH&H	50	-10,19	5,0	2,073	2,022
BH&HLYP	50	-13,89	9,2	2,164	2,072
<b>Hybride méta-GGA</b>					
TPSSH	10	-8,37	1,5	2,092	2,076
M06	27	-7,24	4,6	2,139	2,093

Méthode	% échange (atténuation)	$\Delta E$ kcal.mol <sup>-1</sup>	$\Delta d$ Å	$d(\text{Pd} - \text{G})$ Å	$d(\text{Pd} - \text{N})$ Å
B1B95	28	-8,76	2,7	2,094	2,066
mPW1B95	31	-8,72	3,0	2,092	2,062
BMK	42	-12,64	1,7	2,118	2,101
M06-2X	54	-11,38	6,0	2,157	2,098
M06-HF	100	-12,32	9,4	2,153	2,059
<b>Hybride à séparation de portée</b>					
LC-BP86	0-100 (0,47)	-9,64	2,6	2,045	2,019
LC-PBE	0-100 (0,47)	-9,25	2,1	2,039	2,019
LC- $\omega$ PBE	0-100 (0,47)	-10,04	2,7	2,079	2,052
LC-BLYP	0-100 (0,47)	-12,93	5,0	2,094	2,044
CAM-B3LYP	19-65 (0,33)	-12,57	5,6	2,126	2,070
LC-TPSS	0-100 (0,47)	-9,78	2,5	2,050	2,025
$\omega$ B97	0-100 (0,40)	-10,70	3,5	2,108	2,073
$\omega$ B97X	15,77-100 (0,30)	-11,18	4,6	2,119	2,073
$\omega$ B97X-D	22,20-100 (0,20)	-9,69	4,4	2,121	2,077
M11	42,8-100 (0,25)	-9,62	2,5	2,102	2,077
HISsbPBE	0-60-0 (0,84,0,20)	-10,00	4,2	2,096	2,055
HSE06	25-0 (0,11)	-9,07	3,1	2,097	2,066
N12-SX	25-0 (0,11)	-8,53	2,0	2,080	2,060
MN12-SX	25-0 (0,11)	-9,49	4,0	2,094	2,054
<b>Double hybride</b>					
B2PLYP		-8,70	2,3	2,098	2,075
B2PLYP-D3BJ		-7,30	2,1	2,094	2,072
mPW2PLYP		-9,30	3,1	2,103	2,072
B2GP-PLYP		-8,12	2,1	2,085	2,064
B2GP-PLYP-D3BJ		-6,31	1,9	2,080	2,061
<b><i>Ab initio</i></b>					
HF		-18,79	23,9	2,337	2,098
MP2/aVTZ		0,10	-2,8	1,998	2,026
MP2/aVQZ		-0,20	-3,4	1,990	2,024
MP2/aV5Z		-0,20	-6,7	1,956	2,023
MP3		-12,59	7,8	2,138	2,060
MP2.5		-6,77	2,0	2,061	2,041
MP2.68		-9,01	3,8	2,085	2,047
SCS-MP2		-4,70	-0,6	2,037	2,044
SCS-MP3		-7,96	1,8	2,072	2,054

Méthode	% échange (atténuation)	$\Delta E$ kcal.mol <sup>-1</sup>	$\Delta d$ Å	$d(\text{Pd} - \text{G})$ Å	$d(\text{Pd} - \text{N})$ Å
CCSD(T)/aVTZ		-8,77	3,1	2,093	2,062
CCSD(T)/CBS[Q/5]		-9,26	4,7	2,105	2,058
<b>Reference</b> <sup>1</sup>		-9,00	3,1	2,093	2,062

## B.2 Molécule cible

Méthode	% échange (atténuation)	$\Delta E$ kcal.mol <sup>-1</sup>	$\Delta d$ Å	$d(\text{Pd} - \text{G})$ Å	$d(\text{Pd} - \text{N})$ Å
<b>LDA</b>					
SVWN5		11,47	-7,7	2,031	2,108
<b>GGA and NGA</b>					
HFS		7,36	-6,8	2,070	2,138
HFB		-8,08	4,1	2,348	2,307
PBEPBE		4,28	-7,7	2,100	2,178
PBE-D2		5,11	-6,5	2,102	2,167
OPBE		6,58	-12,4	2,035	2,160
OLYP		-0,20	-10,8	2,107	2,215
SLYP		14,82	-7,5	2,010	2,085
BP86		2,95	-6,7	2,114	2,182
BP86-D2		4,14	-4,9	2,118	2,166
PW91		4,10	-7,3	2,105	2,177
BLYP		-2,03	-4,2	2,189	2,231
BLYP-D2		-0,06	-1,9	2,189	2,208
B97D		0,11	-2,8	2,169	2,196
B97D3		-0,07	-3,7	2,151	2,188
HCTH 407		-0,89	-10,7	2,111	2,218
SOGGA11		5,04	-9,2	2,083	2,175
N12		5,67	-9,7	2,074	2,171
<b>Méta-GGA and méta-NGA</b>					
TPSS		2,63	-5,5	2,112	2,167
M06-L		2,53	-8,4	2,119	2,203
M11L		0,67	3,1	2,178	2,148
$\tau$ -HCTH		1,22	-7,8	2,118	2,196
MN12-L		-3,59	6,1	2,149	2,088

1. CCSD(T)/CBS *cf.* §3.2.2.2 p. 43

Méthode	% échange (atténuation)	$\Delta E$ kcal.mol <sup>-1</sup>	$\Delta d$ Å	$d(\text{Pd} - \text{G})$ Å	$d(\text{Pd} - \text{N})$ Å
<b>Dispersion + D3(BJ)</b>					
BP86-D3BJ		3,22	-5,8	2,106	2,163
BLYP-D3BJ		-0,86	-2,5	2,177	2,203
B3LYP-D3BJ		-1,05	-0,2	2,176	2,178
B3PW91-D3BJ		2,53	-3,9	2,108	2,147
PBE0-D3BJ		3,35	-4,4	2,101	2,144
BMK-D3BJ		-4,50	2,4	2,171	2,147
CAM-B3LYP-D3BJ		-2,17	0,2	2,160	2,158
LC- $\omega$ PBE-D3BJ		1,66	-3,7	2,084	2,121
<b>Hybride GGA</b>					
O3LYP	11,61	-0,37	-8,3	2,115	2,198
$\tau$ -HCTH-hyb	15	0,95	-4,3	2,134	2,177
B3LYP	20	-1,96	-1,3	2,187	2,200
B3PW91		2,06	-4,8	2,119	2,167
B3P86		2,55	-4,4	2,115	2,159
mPW3PBE		2,72	-5,0	2,112	2,161
B97-1	21	0,16	-3,2	2,150	2,183
B97-2		0,62	-4,7	2,131	2,178
X3LYP	21,8	-1,78	-1,0	2,186	2,195
B98	21,98	-0,38	-2,5	2,156	2,181
APF	23	2,79	-4,8	2,111	2,159
APFD		2,24	5,5	2,243	2,188
PBE0	25	3,31	-4,9	2,105	2,154
mPW1LYP	25	-2,47	0,5	2,204	2,200
mPW1PBE	25	3,04	-4,7	2,107	2,155
SOGGA11-X	40,15	-0,12	-1,1	2,164	2,176
BH&H	50	4,27	-1,0	2,095	2,104
BH&HLYP	50	-3,41	5,2	2,233	2,180
<b>Hybride méta-GGA</b>					
TPSSH	10	2,38	-4,6	2,114	2,160
M06	27	2,21	-3,1	2,153	2,183
B1B95	28	3,18	-3,7	2,115	2,152
mPW1B95	31	3,33	-3,3	2,115	2,148
BMK	42	-4,96	2,1	2,184	2,163
M06-2X	54	-0,75	3,5	2,253	2,219



Méthode	% échange (atténuation)	$\Delta E$ kcal.mol <sup>-1</sup>	$\Delta d$ Å	$d(\text{Pd} - \text{G})$ Å	$d(\text{Pd} - \text{N})$ Å
M06-HF	100	-1,43	8,2	2,246	2,164
<b>Hybride à séparation de portée</b>					
LC-BP86	0-100 (0,47)	3,88	-3,5	2,052	2,087
LC-PBE	0-100 (0,47)	4,70	-4,5	2,043	2,087
LC- $\omega$ PBE	0-100 (0,47)	1,68	-4,2	2,089	2,131
LC-BLYP	0-100 (0,47)	-1,88	-0,6	2,120	2,126
CAM-B3LYP	19-65 (0,33)	-2,16	-0,2	2,164	2,167
LC-TPSS	0-100 (0,47)	3,17	-3,6	2,058	2,094
$\omega$ B97	0-100 (0,40)	-1,75	-2,1	2,144	2,165
$\omega$ B97X	15,77-100 (0,30)	-1,65	-1,4	2,153	2,167
$\omega$ B97X-D	22,20-100 (0,20)	-1,27	-2,1	2,140	2,162
M11	42,8-100 (0,25)	-0,07	0,3	2,168	2,165
HISSbPBE	0-60-0 (0,84,0,20)	2,44	-2,8	2,118	2,146
HSE06	25-0 (0,11)	2,86	-4,3	2,117	2,160
N12-SX	25-0 (0,11)	4,06	-5,9	2,092	2,151
MN12-SX	25-0 (0,11)	-0,87	1,5	2,147	2,132
<b><i>Ab initio</i></b>					
HF		-8,09	259,6	2,596	
MP2		11,69			
MP3		-3,22			
MP2.5		4,24			
MP2.68		1,55			
SCS-MP2		5,47			
SCS-MP3		1,70			
<b>Double hybride</b>					
Reference (B2PLYP)		1,80	-5,2	2,107	2,159

# Bibliographie

- [Adamo 1998] C. Adamo et V. Barone. *Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters : The mPW and mPW1PW models*. J. Chem. Phys., vol. 108, pages 664–675, 1998. (Cité en page [42](#).)
- [Adamo 1999] C. Adamo et V. Barone. *Toward reliable density functional methods without adjustable parameters : The PBE0 model*. J. Chem. Phys., vol. 110, pages 6158–69, 1999. (Cité en page [42](#).)
- [Ahlquist 2006] M. Ahlquist, P. Fristrup, D. Tanner et P. Norrby. *Theoretical Evidence for Low-Ligated Palladium(0) : Pd-L as the Active Species in Oxidative Addition Reactions*. Organometallics, vol. 25, no. 8, pages 2066–2073, 2006. (Cité en page [34](#).)
- [Albright 1979] T. A. Albright, R. Hoffmann, J. C. Thibeault et D. L. Thorn. *Ethylene complexes. Bonding, rotational barriers, and conformational preferences*. J. Am. Chem. Soc., vol. 101, no. 14, pages 3801–3812, 1979. (Cité en page [67](#).)
- [Amatore 1991] C. Amatore, M. Azzabi et A. Jutand. *Rates and mechanism of the reversible oxidative addition of (Z)- and (E)-1,2-dichloroethylene to low-ligated zerovalent palladium*. J. Am. Chem. Soc., vol. 113, no. 5, pages 1670–1677, 1991. (Cité en page [34](#).)
- [Amatore 2000] C. Amatore et A. Jutand. *Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions*. Acc. Chem. Res., vol. 33, no. 5, pages 314–321, 2000. (Cité en page [34](#).)
- [Anderson 1985] A. B. Anderson et M. K. Awad. *Factors determining carbon monoxide adsorption sites on palladium and platinum (100) and (111) surfaces : theoretical study*. J. Am. Chem. Soc., vol. 107, no. 26, pages 7854–7857, 1985. (Cité en page [33](#).)
- [Antony 2007] J. Antony et S. Grimme. *Is Spin-Component Scaled Second-Order Møller-Plesset Perturbation Theory an Appropriate Method for the Study of Noncovalent Interactions in Molecules ?* J. Phys. Chem. A, vol. 111, no. 22, pages 4862–4868, 2007. (Cité en page [42](#).)
- [Austin 2012] A. Austin, G. A. Petersson, M. J. Frisch, F. J. Dobek, G. Scalmani et K. Throssell. *A Density Functional with Spherical Atom Dispersion Terms*. J. Chem. Theory Comput., vol. 8, no. 12, pages 4989–5007, 2012. (Cité en page [42](#).)

- [Averkiev 2010] B. B. Averkiev, Y. Zhao et D. G. Truhlar. *Binding energy of d10 transition metals to alkenes by wave function theory and density functional theory*. J. Mol. Catal. A : Chem, vol. 324, no. 1–2, pages 80–88, 2010. (Cité en pages 41 et 43.)
- [Balcells 2004] D. Balcells, F. Maseras, B. A. Keay et T. Ziegler. *Polyene Cyclization by a Double Intramolecular Heck Reaction. A DFT Study*. Organometallics, vol. 23, no. 11, pages 2784–2796, 2004. (Cité en page 38.)
- [Balcells 2010] D. Balcells, E. Clot et O. Eisenstein. *C-H Bond Activation in Transition Metal Species from a Computational Perspective*. Chem. Rev., vol. 110, no. 2, pages 749–823, 2010. (Cité en page 40.)
- [Barrios-Landeros 2005] F. Barrios-Landeros et J. F. Hartwig. *Distinct Mechanisms for the Oxidative Addition of Chloro-, Bromo-, and Iodoarenes to a Bisphosphine Palladium(0) Complex with Hindered Ligands*. J. Am. Chem. Soc., vol. 127, no. 19, pages 6944–6945, 2005. (Cité en page 34.)
- [Beccalli 2006] E. M. Beccalli, G. Broggin, M. Martinelli, N. Masciocchi et S. Sotocornola. *New 4-Spiroannulated Tetrahydroisoquinolines by a One-Pot Sequential Procedure. Isolation and Characterization of  $\sigma$ -Alkylpalladium Heck Intermediates*. Org. Lett., vol. 8, no. 20, pages 4521–4524, 2006. PMID : 16986940. (Cité en page 78.)
- [Beccalli 2010] E. M. Beccalli, E. Borsini, S. Brenna, S. Galli, M. Rigamonti et G. Broggin.  *$\sigma$ -Alkylpalladium Intermediates in Intramolecular Heck Reactions : Isolation and Catalytic Activity*. Chem. Eur. J., vol. 16, no. 5, pages 1670–1678, 2010. (Cité en pages 78 et 93.)
- [Becke 1988] A. D. Becke. *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior*. Phys. Rev. A, vol. 38, pages 3098–3100, 1988. (Cité en pages 19, 40 et 42.)
- [Becke 1993] A. D. Becke. *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*. J. Chem. Phys., vol. 98, no. 7, pages 5648–5652, 1993. (Cité en pages 20 et 42.)
- [Becke 1996] A. D. Becke. *Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing*. J. Chem. Phys., vol. 104, pages 1040–46, 1996. (Cité en page 42.)
- [Becke 1997] A. D. Becke. *Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals*. J. Chem. Phys., vol. 107, pages 8554–8560, 1997. (Cité en page 42.)

- [Bento 2008] A. P. Bento, M. Solaca et F. M. Bickelhaupt. *E2 and SN2 Reactions of  $X^- + CH_3CH_2X$  ( $X = F, Cl$ ); an *ab Initio* and DFT Benchmark Study*. J. Chem. Theory. Comput., vol. 4, pages 929–940, 2008. (Cité en page 49.)
- [Bernholdt 1996] D. E. Bernholdt et R. J. Harrison. *Large-scale correlated electronic structure calculations : the RI-MP2 method on parallel computers*. Chem. Phys. Lett., vol. 250, no. 5–6, pages 477 – 484, 1996. (Cité en page 14.)
- [Besora 2011] M. Besora, C. Gourlaouen, B. Yates et F. Maseras. *Phosphine and solvent effects on oxidative addition of  $CH_3Br$  to  $Pd(PR_3)$  and  $Pd(PR_3)_2$  complexes*. Dalton Trans., vol. 40, pages 11089–11094, 2011. (Cité en page 34.)
- [Blank 2006] S. J. Blank et C. E. Stephens. *Oxidative ring opening of 2,5-diarylfurans by Selectfluor®*. Tetrahedron Lett., vol. 47, no. 38, pages 6849 – 6850, 2006. (Cité en page 30.)
- [Blomberg 1992] Ma. R. A. Blomberg, P. E. M. Siegbahn et M. Svensson. *A theoretical study of the reactivity of palladium clusters with methane*. J. Phys. Chem., vol. 96, no. 14, pages 5783–5789, 1992. (Cité en page 33.)
- [Boese 2001] A. D. Boese et N. C. Handy. *A new parametrization of exchange–correlation generalized gradient approximation functionals*. J. Chem. Phys., vol. 114, no. 13, pages 5497–5503, 2001. (Cité en page 42.)
- [Boese 2002] A. D. Boese et N. C. Handy. *New exchange-correlation density functionals : The role of the kinetic-energy density*. J. Chem. Phys., vol. 116, pages 9559–69, 2002. (Cité en page 42.)
- [Boese 2004] A. D. Boese et J. M. L. Martin. *Development of Density Functionals for Thermochemical Kinetics*. J. Chem. Phys., vol. 121, pages 3405–16, 2004. (Cité en page 43.)
- [Boys 1970] S.F. Boys et F. Bernardi. *The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors*. Mol. Phys., vol. 19, no. 4, pages 553–566, 1970. (Cité en page 7.)
- [Burke 1997] K. Burke, J. P. Perdew et M. Ernzerhof. *Why the generalized gradient approximation works and how to go beyond it*. Int. J. Quantum Chem., vol. 61, no. 2, page 287–293, 1997. (Cité en page 51.)
- [Butin 2001] A. V Butin, T. A Stroganova, I. V Lodina et G. D Krapivin. *Furan ring opening—indole ring closure : a new modification of the Reissert reaction for indole synthesis*. Tetrahedron Lett., vol. 42, no. 10, pages 2031 – 2033, 2001. (Cité en page 31.)

- [Butin 2007] A. V. Butin, S. K. Smirnov, T. A. Stroganova, W. Bender et G. D. Krapivin. *Simple route to 3-(2-indolyl)-1-propanones via a furan recyclization reaction*. Tetrahedron, vol. 63, no. 2, pages 474 – 491, 2007. (Cité en page 31.)
- [Bäckvall 2010] J.-E. Bäckvall. *The Nobel Prize in Chemistry 2010 - Advanced Information*. 2010. (Cité en page 24.)
- [Cabria 2010] I. Cabria, M. J. López et J. A. Alonso. *Theoretical study of the transition from planar to three-dimensional structures of palladium clusters supported on graphene*. Phys. Rev. B, vol. 81, page 035403, 2010. (Cité en page 33.)
- [Cacchi 1994] S. Cacchi, V. Carnicelli et F. Marinelli. *Palladium-catalysed cyclization of 2-alkynylanilines to 2-substituted indoles under an acidic two-phase system*. J. Organomet. Chem., vol. 475, no. 1–2, pages 289 – 296, 1994. (Cité en page 30.)
- [Cacchi 2005] S. Cacchi et G. Fabrizi. *Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-catalyzed Reactions*. Chem. Rev., vol. 105, no. 7, pages 2873–2920, 2005. PMID : 16011327. (Cité en page 29.)
- [Cacchi 2011] S. Cacchi et G. Fabrizi. *Update 1 of : Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-Catalyzed Reactions*. Chem. Rev., vol. 111, no. 5, pages PR215–PR283, 2011. (Cité en pages 59 et 69.)
- [Campeau 2006] Lo. Campeau, M. Parisien, A. Jean et K. Fagnou. *Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides : Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions*. J. Am. Chem. Soc., vol. 128, no. 2, pages 581–590, 2006. PMID : 16402846. (Cité en page 102.)
- [Chai 2008] J.-D. Chai et M. Head-Gordon. *Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals*. J. Chem. Phys., vol. 128, page 084106, 2008. (Cité en page 43.)
- [Check 2001] C.E. Check, T.O. Faust, J.M. Bailey, B.J. Wright, T.M. Gilbert et L.S. Sunderlin. J Phys. Chem. A, vol. 105, page 8111, 2001. (Cité en page 43.)
- [Chen 2010] N. Chen, R. M. Rioux, L. A. M. M. Barbosa et F. H. Ribeiro. *Kinetic and Theoretical Study of the Hydrodechlorination of CH<sub>4</sub>-xCl<sub>x</sub> (x = 1-4) Compounds on Palladium*. Langmuir, vol. 26, no. 21, pages 16615–16624, 2010. (Cité en page 33.)
- [Chéron 2012] N. Chéron, D. Jacquemin et P. Fleurat-Lessard. *A qualitative failure of B3LYP for textbook organic reactions*. Phys. Chem. Chem. Phys., vol. 14, no. 19, pages 7170–7175, 2012. (Cité en pages 40 et 51.)

- [Clique 2003] B. Clique, C. Fabritius, C. Couturier, N. Monteiro et G. Balme. *Unexpected isolation, and structural characterization, of a [small beta]-hydrogen-containing [sigma]-alkylpalladium halide complex in the course of an intramolecular Heck reaction. Synthesis of polycyclic isoquinoline derivatives.* Chem. Commun., pages 272–273, 2003. (Cité en pages [i](#) et [78](#).)
- [Cohen 2001] A. J. Cohen et N. C. Handy. *Dynamic correlation.* Mol. Phys., vol. 99, pages 607–15, 2001. (Cité en page [42](#).)
- [Collins 1976] J. B. Collins, P. von R. Schleyer, J. S. Binkley et J. A. Pople. *Self-consistent molecular orbital methods. XVII. Geometries and binding energies of second-row molecules. A comparison of three basis sets.* J. Chem. Phys., vol. 64, no. 12, pages 5142–5151, 1976. (Cité en page [4](#).)
- [Cramer 2004] C. J. Cramer. *Essentials of computational chemistry : Theories and models.* Wiley-VCH, 2004. (Cité en page [1](#).)
- [Cramer 2009] C. J. Cramer et D. G. Truhlar. *Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry.* Phys. Chem. Chem. Phys., vol. 11, pages 10757–10816, 2009. (Cité en pages [33](#) et [40](#).)
- [Dang 2014] Y. Dang, S. Qu, Z. Wang et X. Wang. *A Computational Mechanistic Study of an Unprecedented Heck-Type Relay Reaction : Insight into the Origins of Regio- and Enantioselectivities.* J. Am. Chem. Soc., vol. 136, no. 3, pages 986–998, 2014. (Cité en page [36](#).)
- [Davies 2005] D. L. Davies, S. M. A. Donald et S. A. Macgregor. *Computational Study of the Mechanism of Cyclometalation by Palladium Acetate.* J. Am. Chem. Soc., vol. 127, no. 40, pages 13754–13755, 2005. (Cité en page [28](#).)
- [de Jong 2004] G. T. de Jong, M. Solà, L. Visscher et F. M. Bickelhaupt. *Ab initio benchmark study for the oxidative addition of CH<sub>4</sub> to Pd : Importance of basis-set flexibility and polarization.* J. Chem. Phys., vol. 121, no. 20, page 9982, 2004. (Cité en pages [43](#) et [44](#).)
- [de Jong 2006] G. T. de Jong et F. M. Bickelhaupt. *Oxidative Addition of the Chloromethane C-Cl Bond to Pd, an ab Initio Benchmark and DFT Validation Study.* J. Chem. Theory. Comput., vol. 2, no. 2, pages 322–335, 2006. (Cité en pages [43](#) et [44](#).)
- [De Vries 2001] J. G De Vries. *The Heck reaction in the production of fine chemicals.* Can. J. Chem., vol. 79, no. 5-6, pages 1086–1092, 2001. (Cité en page [24](#).)
- [Dedieu 2000] A. Dedieu. *Theoretical Studies in Palladium and Platinum Molecular Chemistry.* Chem. Rev., vol. 100, no. 2, pages 543–600, 2000. (Cité en pages [33](#), [40](#) et [49](#).)

- [Deeth 2004] R. J. Deeth, A. Smith et J. M. Brown. *Electronic Control of the Regiochemistry in Palladium-Phosphine Catalyzed Intermolecular Heck Reactions*. J. Am. Chem. Soc., vol. 126, no. 22, pages 7144–7151, 2004. PMID : 15174886. (Cité en page 37.)
- [Deubel 2002a] D. V. Deubel et T. Ziegler. *Challenge of the Copolymerization of Olefins with N-Containing Polar Monomers. Systematic Screening of Nickel(II) and Palladium(II) Catalysts with Brookhart and Grubbs Ligands. 2. Chain-Propagation Barriers, Intrinsic Regioselectivity, and Curtin-Hammett Reactivity*. Organometallics, vol. 21, no. 21, pages 4432–4441, 2002. (Cité en pages 40 et 49.)
- [Deubel 2002b] D. V. Deubel et T. Ziegler. *DFT Study of Olefin versus Nitrogen Bonding in the Coordination of Nitrogen-Containing Polar Monomers to Diimine and Salicylaldiminato Nickel(II) and Palladium(II) Complexes. Implications for Copolymerization of Olefins with Nitrogen-Containing Polar Monomers*. Organometallics, vol. 21, no. 8, pages 1603–1611, 2002. (Cité en pages 40 et 49.)
- [Ditchfield 1971] R. Ditchfield, W. J. Hehre et J. A. Pople. *Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules*. J. Chem. Phys., vol. 54, no. 2, pages 724–728, 1971. (Cité en page 5.)
- [Dos Santos 2012] A. Dos Santos, L. El Ka m, L. Grimaud et R. Ramozzi. *Palladium-Catalyzed Ring Opening of Aminocyclopropyl Ugi Adducts*. Synlett., vol. 23, no. 3, pages 438–442, 2012. (Cité en page 136.)
- [Dounay 2003] A. B. Dounay et L. E. Overman. *The Asymmetric Intramolecular Heck Reaction in Natural Product Total Synthesis*. Chem. Rev., vol. 103, no. 8, pages 2945–2964, 2003. (Cité en page 24.)
- [Dr ge 2005] E. Dr ge, G. Morgant et D. Desma le. *Asymmetric synthesis of the tricyclic core of cyathin diterpenoids via intramolecular Heck reaction*. Tetrahedron Lett., vol. 46, no. 42, pages 7263 – 7266, 2005. (Cité en page 24.)
- [Duca 2007] D. Duca, F. Ferrante et G. La Manna. *Theoretical Study of Palladium Cluster Structures on Carbonaceous Supports*. J. Phys. Chem. C, vol. 111, no. 14, pages 5402–5408, 2007. (Cité en page 33.)
- [Dunning 1989] T. H. Dunning. *Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen*. J. Chem. Phys., vol. 90, no. 2, pages 1007–1023, 1989. (Cité en page 5.)

- [Efremenko 1998] I. Efremenko et M. Sheintuch. *Quantum chemical study of small palladium clusters*. Surf. Sci., vol. 414, no. 1–2, pages 148 – 158, 1998. (Cité en page 33.)
- [Ehlers 1993] A.W. Ehlers, M. Böhme, S. Dapprich, A. Gobbi, A. Höllwarth, V. Jonas, K.F. Köhler, R. Stegmann, A. Veldkamp et G. Frenking. *A set of f-polarization functions for pseudo-potential basis sets of the transition metals Sc-Cu, Y-Ag and La-Au*. Chem. Phys. Lett., vol. 208, no. 1–2, pages 111 – 114, 1993. (Cité en page 43.)
- [El Kaim 2011] L. El Kaim, L. Grimaud et S. Wagschal. *Palladium catalyzed ring opening of furans as a route to [small alpha],[small beta]-unsaturated aldehydes*. Chem. Commun., vol. 47, pages 1887–1889, 2011. (Cité en pages i et 101.)
- [Feller 1996] D. Feller. *The Role of Databases in Support of Computational Chemistry Calculations*. J. Comput. Chem., vol. 17, pages 1571–1586, 1996. (Cité en pages 43 et 139.)
- [Fermi 1927] E. Fermi. *Un Metodo Statistico per la Determinazione di alcune Proprietà dell'Atomo*. Rend. Accad. Naz. Lincei, vol. 6, pages 602–607, 1927. (Cité en page 17.)
- [Fernández 2011] I. Fernández, D. Solé et M. A. Sierra. *A DFT Study of the Amphiphilic Nature of Arylpalladium Species in Intramolecular Cyclization Reactions*. J. Org. Chem., vol. 76, no. 6, pages 1592–1598, 2011. (Cité en page 40.)
- [Fishwick 2003] C. W. G. Fishwick, R. Grigg, V. Sridharan et J. Virica. *Sequential azomethine imine cycloaddition–palladium catalysed cyclisation processes*. Tetrahedron, vol. 59, no. 24, pages 4451 – 4468, 2003. (Cité en page 102.)
- [Fitton 1971] P. Fitton et E.A. Rick. *The addition of aryl halides to tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)*. J. Organomet. Chem., vol. 28, no. 2, pages 287 – 291, 1971. (Cité en page 25.)
- [Frisch ] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S.



- Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski et D. J. Fox. *Gaussian 09 Revision A.02*. Gaussian Inc. Wallingford CT 2009. (Cité en page 42.)
- [Gadzhiev 2009] O. B. Gadzhiev, S. K. Ignatov, A. G. Razuvaev et A. E. Masunov. *Quantum Chemical Study of Trimolecular Reaction Mechanism between Nitric Oxide and Oxygen in the Gas Phase*. J. Phys. Chem. A, vol. 113, no. 32, pages 9092–9101, 2009. (Cité en pages 40 et 51.)
- [Gadzhiev 2011] O. B. Gadzhiev, S. K. Ignatov, S. Gangopadhyay, A. E. Masunov et A. I. Petrov. *Mechanism of Nitric Oxide Oxidation Reaction ( $2NO + O_2 \rightarrow 2NO_2$ ) Revisited*. J. Chem. Theory Comput., vol. 7, no. 7, pages 2021–2024, 2011. (Cité en page 40.)
- [Gadzhiev 2012] O. B. Gadzhiev, L. G. de la Rosa, F. J. Meléndez-Bustamante, C. A. de Parrodi, H. H. Abdallah, A. I. Petrov et T. Scior. *A proline mimetic for enantioselective aldol reaction : a quantum chemical study of a catalytic reaction with a sterically hindered l-prolinamide derivative*. J. Phys. Org. Chem., vol. 25, no. 11, pages 971–978, 2012. (Cité en page 40.)
- [García-Melchor 2013] M. García-Melchor, A. A. C. Braga, A. Lled os, G. Ujaque et F. Maseras. *Computational Perspective on Pd-Catalyzed C–C Cross-Coupling Reaction Mechanisms*. Acc. Chem. Res., vol. 46, no. 11, pages 2626–2634, 2013. (Cité en pages 33 et 40.)
- [García-Mota 2011] M. García-Mota, J. Gómez-Díaz, G. Novell-Leruth, C. Vargas-Fuentes, L. Bellarosa, B. Bridier, J. Pérez-Ramírez et N. López. *A density functional theory study of the ‘mythic’ Lindlar hydrogenation catalyst*. Theor. Chem. Acc., vol. 128, no. 4-6, pages 663–673, 2011. (Cité en page 33.)
- [Gilchrist 1992] T.L. Gilchrist. Heterocyclic chemistry. Longman Scientific & Technical, 1992. (Cité en page 30.)
- [Goerigk 2011] L. Goerigk et S. Grimme. *Efficient and Accurate Double-Hybrid Meta-GGA Density Functionals—Evaluation with the Extended GMTKN30 Database for General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions*. J. Chem. Theory Comput., vol. 7, no. 2, pages 291–309, 2011. (Cité en page 43.)
- [Gr fov  2010] L. Gr fov , M. Pito   k, J. R z    et P. Hobza. *Comparative Study of Selected Wave Function and Density Functional Methods for Noncovalent*

- Interaction Energy Calculations Using the Extended S22 Data Set.* J. Chem. Theory Comput., vol. 6, no. 8, pages 2365–2376, 2010. (Cité en page 46.)
- [Gravil 1999] P.A. Gravil et H. Toulhoat. *Hydrogen, sulphur and chlorine coadsorption on Pd(111) : a theoretical study of poisoning and promotion.* Surf. Sci., vol. 430, no. 1–3, pages 176 – 191, 1999. (Cité en page 33.)
- [Grimme 2003a] S. Grimme. *Improved second-order Moller-Plesset perturbation theory by separate scaling of parallel- and antiparallel-spin pair correlation energies.* J. Chem. Phys., vol. 118, no. 20, pages 9095–9102, 2003. (Cité en page 15.)
- [Grimme 2003b] S. Grimme. *Improved third-order Møller–Plesset perturbation theory.* J. Comput. Chem., vol. 24, no. 13, pages 1529–1537, 2003. (Cité en page 16.)
- [Grimme 2003c] S. Grimme. *Improved third-order Møller–Plesset perturbation theory.* J. Comput. Chem., vol. 24, no. 13, page 1529–1537, 2003. (Cité en page 42.)
- [Grimme 2006a] S. Grimme. *Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction.* J. Comput. Chem., vol. 27, pages 1787–99, 2006. (Cité en page 42.)
- [Grimme 2006b] S. Grimme. *Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation.* J. Chem. Phys., vol. 124, page 034108, 2006. (Cité en pages 20 et 43.)
- [Grimme 2011] S. Grimme, S. Ehrlich et L. Goerigk. *Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory.* J. Comput. Chem., vol. 32, no. 7, pages 1456–1465, 2011. (Cité en pages 42 et 48.)
- [Halkier 1999] A. Halkier, W. Klopper, T. Helgaker, P. Jorgensen et P.R. Taylor. J. Chem. Phys., vol. 111, pages 9157–9167, 1999. (Cité en pages 43 et 44.)
- [Hamprecht 1998] F. A. Hamprecht, A. Cohen, D. J. Tozer et N. C. Handy. *Development and assessment of new exchange-correlation functionals.* J. Chem. Phys., vol. 109, pages 6264–71, 1998. (Cité en page 42.)
- [Handy 2001] N. C. Handy et A. J. Cohen. *Left-right correlation energy.* Mol. Phys., vol. 99, pages 403–12, 2001. (Cité en page 42.)
- [Hay 1985a] P. J. Hay et W. R. Wadt. *Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg.* J. Chem. Phys., vol. 82, no. 1, pages 270–283, 1985. (Cité en page 6.)
- [Hay 1985b] P.J. Hay et W.R. Wadt. J. Chem. Phys., vol. 82, pages 299–310, 1985. (Cité en page 43.)

- [Heck 1972] R. F. Heck et J. P. Nolley. *Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides*. J. Org. Chem., vol. 37, no. 14, pages 2320–2322, 1972. (Cité en page 23.)
- [Hegedus 1976] L. S. Hegedus, G. F. Allen et E. L. Waterman. *Palladium assisted intramolecular amination of olefins. A new synthesis of indoles*. J. Am. Chem. Soc., vol. 98, no. 9, pages 2674–2676, 1976. (Cité en page 29.)
- [Hehre 1969] W. J. Hehre, R. F. Stewart et J. A. Pople. *Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals*. J. Chem. Phys., vol. 51, no. 6, pages 2657–2664, 1969. (Cité en pages 4 et 5.)
- [Henderson 2008] T. M. Henderson, A. F. Izmaylov, G. E. Scuseria et A. Savin. *HISSbPBE : : Assessment of a Middle-Range Hybrid Functional*. J. Chem. Theory Comput., vol. 4, no. 8, pages 1254–1262, 2008. (Cité en page 43.)
- [Henderson 2009] T. M. Henderson, A. F. Izmaylov, G. Scalmani et G. E. Scuseria. *Can short-range hybrids describe long-range-dependent properties?* J. Chem. Phys., vol. 131, page 044108, 2009. (Cité en page 43.)
- [Henriksen 2008] S. T. Henriksen, P. Norrby, P. Kaukoranta et P. G. Andersson. *Combined Experimental and Theoretical Study of the Mechanism and Enantioselectivity of Palladium-Catalyzed Intermolecular Heck Coupling*. J. Am. Chem. Soc., vol. 130, no. 31, pages 10414–10421, 2008. (Cité en page 36.)
- [Hohenberg 1964] P. Hohenberg et W. Kohn. *Inhomogeneous Electron Gas*. Phys. Rev., vol. 136, pages B864–B871, 1964. (Cité en pages 17 et 42.)
- [Hyla-Kryspin 2004] I. Hyla-Kryspin et S. Grimme. *Comprehensive Study of the Thermochemistry of First-Row Transition Metal Compounds by Spin Component Scaled MP2 and MP3 Methods*. Organometallics, vol. 23, no. 23, pages 5581–5592, 2004. (Cité en pages 15 et 16.)
- [Iikura 2001] H. Iikura, T. Tsuneda, T. Yanai et K. Hirao. *Long-range correction scheme for generalized-gradient-approximation exchange functionals*. J. Chem. Phys., vol. 115, pages 3540–44, 2001. (Cité en page 43.)
- [Ikeda 2007] A. Ikeda, Y. Nakao, H. Sato et S. Sakaki. *Binding Energy of Transition-Metal Complexes with Large  $\pi$ -Conjugate Systems. Density Functional Theory vs Post-Hartree-Fock Methods*. J. Phys. Chem. A, vol. 111, no. 30, pages 7124–7132, 2007. (Cité en page 41.)
- [Ji 2013] F. Ji, W. Yi, M. Sun, Me. Lv et C. Cai. *Synthesis of novel isoquinolinone and 1,2-dihydroisoquinoline scaffolds via Ugi reaction and ring opening reaction of furans*. Mol. Div., vol. 17, no. 2, pages 295–305, 2013. (Cité en page 102.)

- [Jurečka 2002] P. Jurečka et P. Hobza. *Chem. Phys. Lett.*, vol. 365, pages 89–94, 2002. (Cité en page 44.)
- [Karton 2008] A. Karton, A. Tarnopolsky, J.-F. Lamère, G. C. Schatz et J. M. L. Martin. *Highly Accurate First-Principles Benchmark Data Sets for the Parametrization and Validation of Density Functional and Other Approximate Methods. Derivation of a Robust, Generally Applicable, Double-Hybrid Functional for Thermochemistry and Thermochemical Kinetics*<sup>†</sup>. *J. Phys. Chem. A*, vol. 112, no. 50, pages 12868–12886, 2008. (Cité en page 43.)
- [Kasahara 1986] A. Kasahara, T. Izumi, S. Murakami, H. Yanai et M. Takatori. *Synthesis of 3-Substituted Indoles by a Palladium-Assisted Reaction*. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 59, no. 3, pages 927–928, 1986. (Cité en page 30.)
- [Koch 2000] W. Koch et M. C. Holthausen. *A chemist’s guide to density functional theory*. Wiley-VCH, 2000. (Cité en page 1.)
- [Kozuch 2004] S. Kozuch, S. Shaik, A. Jutand et C. Amatore. *Active Anionic Zero-Valent Palladium Catalysts : Characterization by Density Functional Calculations*. *Chem. Eur. J.*, vol. 10, no. 12, pages 3072–3080, 2004. (Cité en page 34.)
- [Krishnan 1980] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger et J. A. Pople. *Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions*. *J. Chem. Phys.*, vol. 72, no. 1, pages 650–654, 1980. (Cité en page 5.)
- [Kuznetsov 2013] A. Kuznetsov, A. Makarov, A. E. Rubtsov, A. V. Butin et V. Gevorgyan. *Brønsted Acid-Catalyzed One-Pot Synthesis of Indoles from o-Aminobenzyl Alcohols and Furans*. *J. Org. Chem.*, vol. 78, no. 23, pages 12144–12153, 2013. (Cité en page 31.)
- [Lai 2012] W. Lai, J. Yao, S. Shaik et H. Chen. *Which Density Functional Is the Best in Computing C–H Activation Energies by Pincer Complexes of Late Platinum Group Metals?* *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 8, no. 9, pages 2991–2996, 2012. (Cité en pages 40, 41 et 56.)
- [Lam 2007] K. C. Lam, T. B. Marder et Z. Lin. *DFT Studies on the Effect of the Nature of the Aryl Halide Y-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X on the Mechanism of Its Oxidative Addition to Pd<sup>0</sup>L versus Pd<sup>0</sup>L<sub>2</sub>*. *Organometallics*, vol. 26, no. 3, pages 758–760, 2007. (Cité en page 34.)
- [Lan 2012] Y. Lan, P. Liu, S. G. Newman, M. Lautens et K. N. Houk. *Theoretical study of Pd(0)-catalyzed carbohalogenation of alkenes : mechanism and origins of reactivities and selectivities in alkyl halide reductive elimination from Pd(ii) species*. *Chem. Sci.*, vol. 3, pages 1987–1995, 2012. (Cité en pages 25 et 88.)

- [Lane 2005] B. S. Lane, M. A. Brown et D. Sames. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, no. 22, pages 8050–8057, 2005. PMID : 15926829. (Cité en page 28.)
- [Larock 1987] R. C. Larock et S. Babu. *Synthesis of nitrogen heterocycles via palladium-catalyzed intramolecular cyclization*. *Tetrahedron Lett.*, vol. 28, no. 44, pages 5291–5294, 1987. (Cité en page 30.)
- [Larock 1991] R. C. Larock et E. K. Yum. *Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes*. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 113, no. 17, pages 6689–6690, 1991. (Cité en page 30.)
- [Larock 1998] R. C. Larock, E. K. Yum et M. D. Refvik. *Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes*. *J. Org. Chem.*, vol. 63, no. 22, pages 7652–7662, 1998. (Cité en page 30.)
- [Lee 1988] C. Lee, W. Yang et R. G. Parr. *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*. *Phys. Rev. B*, vol. 37, pages 785–789, 1988. (Cité en pages 19 et 42.)
- [Li 2008] Z. Li, Y. Fu, Q. Guo et L. Liu. *Theoretical Study on Monoligated Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides and Bromides*. *Organometallics*, vol. 27, no. 16, pages 4043–4049, 2008. (Cité en page 34.)
- [Low 1986] J. J. Low et W. A. Goddard. *Theoretical studies of oxidative addition and reductive elimination. 3. Carbon-hydrogen and carbon-carbon reductive coupling from palladium and platinum bis(phosphine) complexes*. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 108, no. 20, pages 6115–6128, 1986. (Cité en page 33.)
- [Lu 2013] L. Lu, H. Hu, H. Hou et B. Wang. *An improved B3LYP method in the calculation of organic thermochemistry and reactivity*. *Comp. Theor. Chem.*, vol. 1015, pages 64–71, 2013. (Cité en pages 40, 42 et 51.)
- [Mardirossian 2013] N. Mardirossian et M. Head-Gordon. *Characterizing and Understanding the Remarkably Slow Basis Set Convergence of Several Minnesota Density Functionals for Intermolecular Interaction Energies*. *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 9, no. 10, pages 4453–4461, 2013. (Cité en page 45.)
- [Massa 2003] A. Massa, M. R. Acocella, M. De Rosa, A. Soriente, R. Villano et A. Scettri. *Mo(CO)<sub>6</sub>-Catalyzed oxidation of furan derivatives to E- and Z-enediones by cumyl hydroperoxide*. *Tetrahedron Lett.*, vol. 44, no. 4, pages 835 – 837, 2003. (Cité en page 30.)
- [McLean 1980] A. D. McLean et G. S. Chandler. *Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18*. *J. Chem. Phys.*, vol. 72, no. 10, pages 5639–5648, 1980. (Cité en page 5.)

- [Mejía-Oneto 2006] J. M. Mejía-Oneto et A. Padwa. *Application of the Rh(II) Cyclization/Cycloaddition Cascade for the Total Synthesis of (±)-Aspidophytine*. Org. Lett., vol. 8, no. 15, pages 3275–3278, 2006. PMID : 16836384. (Cité en page 61.)
- [Mejía-Oneto 2008] J. M. Mejía-Oneto et A. Padwa. *Total Synthesis of the Alkaloid (±)-Aspidophytine Based on Carbonyl Ylide Cycloaddition Chemistry*. Helv. Chim. Acta, vol. 91, no. 2, pages 285–302, 2008. (Cité en page 61.)
- [Minot 1990] C. Minot et P. Gallezot. *Competitive hydrogenation of benzene and toluene : Theoretical study of their adsorption on ruthenium, rhodium, and palladium*. J. Cat., vol. 123, no. 2, pages 341 – 348, 1990. (Cité en page 33.)
- [Mizoroki 1971] T. Mizoroki, K. Mori et A. Ozaki. *Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium*. Bull. Chem. Soc. Jpn., vol. 44, no. 2, pages 581–581, 1971. (Cité en page 23.)
- [Møller 1934] C. Møller et M. S. Plesset. Phys. Rev., vol. 46, page 618, 1934. (Cité en page 42.)
- [Mori 1977] M. Mori, K. Chiba et Y. Ban. *The reactions and syntheses with organometallic compounds. V. a new synthesis of indoles and isoquinolines by intramolecular palladium-catalyzed reactions of aryl halides with olefinic bonds*. Tetrahedron Lett., vol. 18, no. 12, pages 1037–1040, 1977. (Cité en page 30.)
- [Nag 2011] S. Nag et S. Batra. *Applications of allylamines for the syntheses of aza-heterocycles*. Tetrahedron, vol. 67, no. 47, pages 8959–9061, 2011. (Cité en pages 59 et 69.)
- [Nakatsuji 1987] H. Nakatsuji, M. Hada et T. Yonezawa. *Theoretical study on the catalytic activity of palladium for the hydrogenation of acetylene*. Surf. Sci., vol. 185, no. 1–2, pages 319 – 342, 1987. (Cité en page 33.)
- [Nava 2003] P. Nava, M. Sierka et R. Ahlrichs. *Density functional study of palladium clusters*. Phys. Chem. Chem. Phys., vol. 5, pages 3372–3381, 2003. (Cité en page 33.)
- [Odle 1980] R. Odle, B. Blevins, M. Ratcliff et L. S. Hegedus. *Conversion of 2-halo-N-allylanilines to indoles via palladium(0) oxidative addition-insertion reactions*. J. Org. Chem., vol. 45, no. 13, pages 2709–2710, 1980. (Cité en page 30.)
- [Ohrai 1994] K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka et M. Shibasaki. J. Am. Chem. Soc., vol. 116, page 11737, 1994. (Cité en page 24.)

- [Ohshima 1996] T. Ohshima, K. Kagechika, M. Adachi, M. Sodeoka et M. Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, page 7108, 1996. (Cité en page 24.)
- [Pacchioni 1987] G. Pacchioni et J. Koutecky. *Theoretical study of the interaction of carbon monoxide with palladium clusters : relations between surface and organometallic chemistry*. *J. Phys. Chem.*, vol. 91, no. 10, pages 2658–2664, 1987. (Cité en page 33.)
- [Perdew 1986] J. P. Perdew. *P86 : Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas*. *Phys. Rev. B*, vol. 33, no. 12, page 8822, 1986. (Cité en pages 40 et 42.)
- [Perdew 1992] J. P. Perdew et Y. Wang. *Phys. Rev. B*, vol. 45, page 13244, 1992. (Cité en page 42.)
- [Perdew 1996] J. P. Perdew, K. Burke et M. Ernzerhof. *Generalized gradient approximation made simple*. *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77, pages 3865–68, 1996. (Cité en page 42.)
- [Perdew 2009] J. P. Perdew, A. Ruzsinszky, L. A. Constantin, J. Sun et G. I. Csonka. *J. Chem. Theor. Comput.*, vol. 5, pages 902–908, 2009. (Cité en page 49.)
- [Peterson 2006] K. A. Peterson, B. C. Shepler, D. Figgen et H. Stoll. *On the Spectroscopic and Thermochemical Properties of ClO, BrO, IO, and Their Anions*. *J. Phys. Chem. A*, vol. 110, no. 51, pages 13877–13883, 2006. (Cité en pages 6 et 43.)
- [Peterson 2007] K. A. Peterson, D. Figgen, M. Dolg et H. Stoll. *Energy-consistent relativistic pseudopotentials and correlation consistent basis sets for the 4d elements Y-Pd*. *J. Chem. Phys.*, vol. 126, no. 12, pages –, 2007. (Cité en pages 6 et 43.)
- [Peverati 2011a] R. Peverati et D. G. Truhlar. *Communication : A global hybrid generalized gradient approximation to the exchange-correlation functional that satisfies the second-order density-gradient constraint and has broad applicability in chemistry*. *J. Chem. Phys.*, vol. 135, no. 19, page 191102, 2011. (Cité en page 42.)
- [Peverati 2011b] R. Peverati et D. G. Truhlar. *Improving the Accuracy of Hybrid Meta-GGA Density Functionals by Range Separation*. *J. Phys. Chem. Lett.*, vol. 2, no. 21, pages 2810–2817, 2011. (Cité en page 43.)
- [Peverati 2011c] R. Peverati, Y. Zhao et D. G. Truhlar. *Generalized Gradient Approximation That Recovers the Second-Order Density-Gradient Expansion with Optimized Across-the-Board Performance*. *J. Phys. Chem. Lett.*, vol. 2, no. 16, pages 1991–1997, 2011. (Cité en page 42.)

- [Peverati 2012a] R. Peverati et D. G. Truhlar. *Exchange–Correlation Functional with Good Accuracy for Both Structural and Energetic Properties while Depending Only on the Density and Its Gradient*. J. Chem. Theory Comput., vol. 8, no. 7, pages 2310–2319, 2012. (Cité en pages 19 et 42.)
- [Peverati 2012b] R. Peverati et D. G. Truhlar. *An improved and broadly accurate local approximation to the exchange–correlation density functional : The MN12-L functional for electronic structure calculations in chemistry and physics*. Phys. Chem. Chem. Phys., vol. 14, no. 38, page 13171, 2012. (Cité en pages 40 et 42.)
- [Peverati 2012c] R. Peverati et D. G. Truhlar. *A Local Density Functional That Provides Improved Accuracy for Electronic Structure Calculations in Chemistry and Physics*. J. Phys. Chem. Lett., vol. 3, no. 1, pages 117–124, 2012. (Cité en page 42.)
- [Peverati 2012d] R. Peverati et D. G. Truhlar. *Screened-exchange density functionals with broad accuracy for chemistry and solid-state physics*. Phys. Chem. Chem. Phys., vol. 14, pages 16187–16191, 2012. (Cité en pages 20, 43 et 56.)
- [Pitoňák 2009] M. Pitoňák, P. Neogrády, J. Černý, S. Grimme et P. Hobza. *Scaled MP3 Non-Covalent Interaction Energies Agree Closely with Accurate CCSD(T) Benchmark Data*. ChemPhysChem, vol. 10, no. 1, pages 282–289, 2009. (Cité en page 16.)
- [Proutiere 2011] F. Proutiere et F. Schoenebeck. *Solvent Effect on Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and Implications on the Active Catalytic Species*. Angew. Chem. Int. Ed., vol. 50, no. 35, pages 8192–8195, 2011. (Cité en page 34.)
- [Purvis III 1982] G. D. Purvis III et R. J. Bartlett. *A full coupled-cluster singles and doubles model - the inclusion of disconnected triples*. J. Chem. Phys., vol. 76, pages 1910–1918, 1982. (Cité en page 42.)
- [Quintal 2006] M. M. Quintal, A. Karton, M. A. Iron, A. D. Boese et J. M. L. Martin. *Benchmark Study of DFT Functionals for Late-Transition-Metal Reactions†*. J. Phys. Chem. A, vol. 110, no. 2, pages 709–716, 2006. (Cité en page 56.)
- [Raghavachari 1989] K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople et M. Head-Gordon. *A fifth-order perturbation comparison of electron correlation theories*. Chem. Phys. Lett., vol. 157, pages 479–483, 1989. (Cité en page 42.)
- [Rousseaux 2012] S. Rousseaux, B. Liegault et K. Fagnou. *Palladium(0)-catalyzed cyclopropane C-H bond functionalization : synthesis of quinoline and tetrahy-*



- droquinoline derivatives*. Chem. Sci., vol. 3, pages 244–248, 2012. (Cité en pages 28 et 137.)
- [Roy 2008] L. E. Roy, P. J. Hay et R. L. Martin. *Revised Basis Sets for the LANL Effective Core Potentials*. J. Chem. Theory Comput., vol. 4, no. 7, pages 1029–1031, 2008. (Cité en pages 6 et 43.)
- [Sato 1992] Y. Sato, S. Watanabe et M. Shibasaki. *Further studies on a catalytic asymmetric synthesis of decalin derivatives*. Tetrahedron Lett., vol. 33, no. 18, pages 2589 – 2592, 1992. (Cité en page 24.)
- [Sato 1995] Y. Sato, M. Mori et M. Shibasaki. Tetrahedron-Asymmetry, vol. 6, page 757, 1995. (Cité en page 24.)
- [Schmider 1998] H. L. Schmider et A. D. Becke. *Optimized density functionals from the extended G2 test set*. J. Chem. Phys., vol. 108, pages 9624–9231, 1998. (Cité en page 42.)
- [Schuchardt 2007] K. L. Schuchardt, B. T. Didier, T. Elsethagen, L. Sun, V. Gurumoorathi, J. Chase, J. Li et T. L. Windus. *Basis Set Exchange : A Community Database for Computational Sciences*. J. Chem. Inf. Model., vol. 47, pages 1045–1052, 2007. (Cité en pages 43 et 139.)
- [Schwabe 2006] T. Schwabe et S. Grimme. *Towards chemical accuracy for the thermodynamics of large molecules : new hybrid density functionals including non-local correlation effects*. Phys. Chem. Chem. Phys., vol. 8, pages 4398–4401, 2006. (Cité en pages 20 et 43.)
- [Sedlak 2013] R. Sedlak, K. E. Riley, J. Řezáč, M. Pitoňák et P. Hobza. *Approaching CCSD(T) Quality Description of Noncovalent Interaction at the Cost of a Single CCSD Iteration*. ChemPhysChem, vol. 14, no. 4, page 698–707, 2013. (Cité en pages 42, 46 et 51.)
- [Senn 2004] H. M. Senn et T. Ziegler. *Oxidative Addition of Aryl Halides to Palladium(0) Complexes : A Density-Functional Study Including Solvation*. Organometallics, vol. 23, no. 12, pages 2980–2988, 2004. (Cité en page 33.)
- [Seth 2013] M. Seth, T. Ziegler, M. Steinmetz et S. Grimme. *Modeling Transition Metal Reactions with Range-Separated Functionals*. J. Chem. Theory Comput., vol. 9, no. 5, pages 2286–2299, 2013. (Cité en page 50.)
- [Shamov 2010] G. A. Shamov, G. Schreckenbach et P. H. M. Budzelaar. *Stability of Hydrocarbons of the Polyhedrane Family Containing Bridged CH Groups : A Case of Failure of the Colle-Salvetti Correlation Density Functionals*. J. Chem. Theory Comput., vol. 6, no. 11, pages 3442–3455, 2010. (Cité en page 51.)

- [Slater 1974] J. C. Slater. *The Self-Consistent Field for Molecular and Solids*. Quantum Theory of Molecular and Solids, vol. 4, 1974. (Cité en page 17.)
- [Solé 2012] D. Solé, F. Mariani, I. Fernández et M. A. Sierra. *Intramolecular Pd(0)-Catalyzed Reactions of (2-Iodoanilino)-aldehydes : A Joint Experimental-Computational Study*. J. Org. Chem., vol. 77, no. 22, pages 10272–10284, 2012. (Cité en page 40.)
- [Sousa 2007] S. F. Sousa, P. A. Fernandes et M. J. Ramos. *General Performance of Density Functionals*. J. Phys. Chem. A, vol. 111, no. 42, pages 10439–10452, 2007. (Cité en page 40.)
- [Steinmetz 2013] M. Steinmetz et S. Grimme. *Benchmark Study of the Performance of Density Functional Theory for Bond Activations with (Ni,Pd)-Based Transition-Metal Catalysts*. ChemistryOpen, vol. 2, no. 3, pages 115–124, 2013. (Cité en page 41.)
- [Stephens 1994] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski et M. J. Frisch. *Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields*. J. Phys. Chem., vol. 98, no. 45, pages 11623–11627, 1994. (Cité en pages 40 et 42.)
- [Surawatanawong 2008] P. Surawatanawong, Y. Fan et M. B. Hall. *Density functional study of the complete pathway for the Heck reaction with palladium diphosphines*. J. Organomet. Chem., vol. 693, no. 8-9, pages 1552 – 1563, 2008. (Cité en pages 35, 65 et 75.)
- [Szabo 1996] A. Szabo et N. S. Ostlund. *Modern quantum chemistry : Introduction to advanced electronic structure theory*. Courier Dover Publications, 1996. (Cité en page 1.)
- [Taber 2011] D. F. Taber et P. K. Tirunahari. *Indole synthesis : a review and proposed classification*. Tetrahedron, vol. 67, no. 38, pages 7195 – 7210, 2011. (Cité en page 28.)
- [Takatani 2007] T. Takatani et C. D. Sherrill. *Performance of spin-component-scaled Møller-Plesset theory (SCS-MP2) for potential energy curves of noncovalent interactions*. Phys. Chem. Chem. Phys., vol. 9, no. 46, pages 6106–6114, 2007. (Cité en page 42.)
- [Tao 2003a] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov et G. E. Scuseria. *Climbing the Density Functional Ladder : Nonempirical Meta-Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids*. Phys. Rev. Lett., vol. 91, page 146401, 2003. (Cité en pages 19 et 42.)
- [Tao 2003b] J. M. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov et G. E. Scuseria. *Climbing the density functional ladder : Nonempirical meta-generalized gradient*

- approximation designed for molecules and solids*. Phys. Rev. Lett., vol. 91, page 146401, 2003. (Cité en page 42.)
- [Taylor 1985] E. C. Taylor, A. H. Katz, H. Salgado-Zamora et A. McKillop. *Thallium in organic synthesis*. 68. *A convenient synthesis of 2-phenylindoles from anilides*. Tetrahedron Lett., vol. 26, no. 48, pages 5963 – 5966, 1985. (Cité en page 30.)
- [Thomas 1927] L. H. Thomas. *The calculation of atomic fields*. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, vol. 23, pages 542–548, 1927. (Cité en page 17.)
- [Tietze 1995] L. F. Tietze et T. Rashke. Synlett, page 597, 1995. (Cité en page 24.)
- [Tsuji 2005] J. Tsuji. *Palladium reagents and catalysts*. John Wiley & Sons, Ltd, 2005. (Cité en page 40.)
- [Uchuskin 2012] M. G. Uchuskin, N. V. Molodtsova, V. T. Abaev, I ; V. Trushkov et A. V. Butin. *Furan ring opening–indole ring closure : SnCl<sub>2</sub>-induced reductive transformation of difuryl(2-nitroaryl)methanes into 2-(2-acylvinyl)indoles*. Tetrahedron, vol. 68, no. 22, pages 4252 – 4258, 2012. (Cité en page 31.)
- [Vahtras 1993] O. Vahtras, J. Almlöf et M.W. Feyereisen. *Integral approximations for LCAO-SCF calculations*. Chem. Phys. Lett., vol. 213, no. 5–6, pages 514 – 518, 1993. (Cité en page 14.)
- [van Zeist 2011] W. van Zeist et F. M. Bickelhaupt. *Steric nature of the bite angle. A closer and a broader look*. Dalton Trans., vol. 40, pages 3028–3038, 2011. (Cité en page 35.)
- [Viñes 2007] F. Viñes, F. Illas et K. M. Neyman. *On the Mechanism of Formation of Metal Nanowires by Self-Assembly*. Angew. Chem. Int. Ed., vol. 119, no. 37, pages 7224–7227, 2007. (Cité en page 33.)
- [Vital 2006] P. Vital, P. Norrby et D. Tanner. *An Intramolecular Heck Reaction that Prefers a 5- endo - to a 6- exo - trig Cyclization Pathway*. Synlett, vol. 2006, no. 18, pages 3140–3144, 2006. (Cité en page 61.)
- [von Schenck 2003] H. von Schenck, B. Åkermark et M. Svensson. *Electronic Control of the Regiochemistry in the Heck Reaction*. J. Am. Chem. Soc., vol. 125, no. 12, pages 3503–3508, 2003. (Cité en page 36.)
- [Vosko 1980] S. J. Vosko, L. Wilk et M. Nusair. Can. J. Phys., vol. 58, page 1200, 1980. (Cité en page 42.)
- [Wagschal 2010] S. Wagschal. *Thèse : Synthèse d'hétérocycles et réaction pallado-catalysées*. 2010. (Cité en pages 119 et 137.)

- [Weinrich 2009] M. L. Weinrich et H. P. Beck. *One-pot N-alkylation/Heck approach to substituted indoles*. Tetrahedron Lett., vol. 50, no. 50, pages 6968 – 6972, 2009. (Cité en page 30.)
- [Wilson 2001] P. J. Wilson, T. J. Bradley et D. J. Tozer. *Hybrid exchange-correlation functional determined from thermochemical data and ab initio potentials*. J. Chem. Phys., vol. 115, pages 9233–42, 2001. (Cité en page 42.)
- [Wucher 2011] P. Wucher, L. Caporaso, P. Roesle, F. Ragone, L. Cavallo, S. Mecking et I. Göttker-Schnetmann. *Breaking the regioselectivity rule for acrylate insertion in the Mizoroki–Heck reaction*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 108, no. 22, pages 8955–8959, 2011. (Cité en page 36.)
- [Xu 2004] X. Xu et W. A. Goddard III. *The X3LYP extended density functional for accurate descriptions of nonbond interactions, spin states, and thermochemical properties*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 101, pages 2673–77, 2004. (Cité en page 42.)
- [Xu 2014] L. Xu, M. J. Hilton, X. Zhang, P. Norrby, Y. Wu, M. S. Sigman et O. Wiest. *Mechanism, Reactivity, and Selectivity in Palladium-Catalyzed Redox-Relay Heck Arylations of Alkenyl Alcohols*. J. Am. Chem. Soc., vol. 136, no. 5, pages 1960–1967, 2014. (Cité en page 36.)
- [Xue 2010] L. Xue et Z. Lin. *Theoretical aspects of palladium-catalysed carbon-carbon cross-coupling reactions*. Chem. Soc. Rev., vol. 39, pages 1692–1705, 2010. (Cité en page 33.)
- [Yamamura 2002] K. Yamamura, N. Kusuhara, A. Kondou et M. Hashimoto. *Novel and facile synthesis of  $\beta$ -(4-azulen[1,2-b]thienyl)- and  $\beta$ -(4-azulen[2,1-b]thienyl)- $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones by intramolecular tropylium ion-mediated furan ring-opening reaction*. Tetrahedron, vol. 58, no. 38, pages 7653 – 7661, 2002. (Cité en page 32.)
- [Yamamura 2005] K. Yamamura, S. Kawabata, T. Kimura, K. Eda et M. Hashimoto. *Novel Synthesis of Benzalacetone Analogues of Naphth[a]azulenes by Intramolecular Tropylium Ion-Mediated Furan Ring-Opening Reaction and X-ray Investigation of a Naphth[1,2-a]azulene Derivative*. J. Org. Chem., vol. 70, no. 22, pages 8902–8906, 2005. (Cité en page 32.)
- [Yamazaki 2002] K. Yamazaki et Y. Kondo. *Palladium-Catalyzed Synthesis of Indole 3-Carboxylates on a Solid Polymer Support*. J. Comb. Chem., vol. 4, no. 3, pages 191–192, 2002. (Cité en page 29.)
- [Yanai 2004] T. Yanai, D. P. Tew et N. C. Handy. *A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP)*. Chem. Phys. Lett., vol. 393, no. 1–3, pages 51 – 57, 2004. (Cité en pages 20 et 43.)

- [Yang 2013] H. Yang, P. Sun, Y. Zhu, H. Yan, L. Lu, D. Liu, G. Rong et J. Mao. *Palladium-catalyzed synthesis of indoles via intramolecular Heck reaction*. Cat. Comm., vol. 38, no. 0, pages 21 – 25, 2013. (Cité en page 30.)
- [Yarnamura 1996] K. Yarnamura, T. Yamane, M. Hashimoto, H. Miyake et S. Nakatsuji. *A novel synthesis of  $\beta$ -(10-benz[a]azulenyl)- $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones by intramolecular cyclization of o-[2-furyl]cycloheptatrienylbenzenes*. Tetrahedron Lett., vol. 37, no. 28, pages 4965 – 4966, 1996. (Cité en page 32.)
- [Yin 2012] B. Yin, C. Cai, G. Zeng, R. Zhang, X. Li et H. Jiang. *A Novel Entry to Functionalized Benzofurans and Indoles via Palladium(0)-Catalyzed Arylative Dearomatization of Furans*. Org. Lett., vol. 14, no. 4, pages 1098–1101, 2012. (Cité en pages 102 et 138.)
- [Yu 2003] Z. Yu, P. Caramella et K. N. Houk. *Dimerizations of Nitrile Oxides to Furoxans Are Stepwise via Dinitrosalkene Diradicals : A Density Functional Theory Study*. J. Am. Chem. Soc., vol. 125, no. 50, pages 15420–15425, 2003. PMID : 14664587. (Cité en page 113.)
- [Zhao 2004] Y. Zhao et D. G. Truhlar. *Hybrid Meta Density Functional Theory Methods for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions : The MPW1B95 and MPWB1K Models and Comparative Assessments for Hydrogen Bonding and van der Waals Interactions*. J. Phys. Chem. A, vol. 108, page 6908, 2004. (Cité en page 43.)
- [Zhao 2006a] Y. Zhao et D. G. Truhlar. *Density Functional for Spectroscopy : No Long-Range Self-Interaction Error, Good Performance for Rydberg and Charge-Transfer States, and Better Performance on Average than B3LYP for Ground States*. J. Phys. Chem. A, vol. 110, page 13126, 2006. (Cité en page 43.)
- [Zhao 2006b] Y. Zhao et D. G. Truhlar. *A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions*. J. Chem. Phys., vol. 125, no. 19, pages –, 2006. (Cité en page 19.)
- [Zhao 2006c] Y. Zhao et D. G. Truhlar. *A New Local Density Functional for Main Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions*. J. Chem. Phys., vol. 125, page 194101, 2006. (Cité en page 42.)
- [Zhao 2008a] Y. Zhao et D. G. Truhlar. Acc. Chem. Res., vol. 41, page 157, 2008. (Cité en pages 42 et 43.)
- [Zhao 2008b] Y. Zhao et D. G. Truhlar. *The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent in-*

*teractions, Excited States, and Transition Elements : Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06 Functionals and Twelve Other Functionals*. Theor. Chem. Acc., vol. 120, page 215, 2008. (Cité en pages 20, 42 et 43.)

[Ziegler 2005] T. Ziegler et J. Autschbach. *Theoretical methods of potential use for studies of inorganic reaction mechanisms*. Chem. Rev., vol. 105, no. 6, pages 2695–2722, 2005. (Cité en pages 40 et 49.)